Sujets âgés infectés par le VIH et interactions médicamenteuses : cohorte rétrospective française à partir des données nationales du SNIIRAM

Ludivine Demessine

▶ **To cite this version:**

Ludivine Demessine. Sujets âgés infectés par le VIH et interactions médicamenteuses : cohorte rétrospective française à partir des données nationales du SNIIRAM. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02458014

HAL Id: dumas-02458014

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02458014

Submitted on 28 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Sujets âgés infectés par le VIH et interactions médicamenteuses : cohorte rétrospective française à partir des données nationales du SNIIRAM

Présentée par

Ludivine DEMESSINE

Soutenue publiquement le 20 novembre 2018 devant le jury composé de		
M. François SICHEL	PU - Docteur en pharmacie – Centre François Baclesse	Président du jury
M. Jean-Jacques PARIENTI	PU-PH – Docteur en médecine – CHU de Caen	Examinateur
Mme Laure PEYRO-SAINT-PAUL	PH – Docteur en pharmacie – CHU de Caen	Examinatrice

Thèse dirigée par Jean-Jacques PARIENTI

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé
Faculté des Sciences Pharmaceutiques

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2018 / 2019

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD
Assesseurs
Professeur Frédéric FABIS
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe
Madame Sarah CHEMTOB
Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémo-informatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Cette thèse est le résultat de nombreuses heures de travail et d'années d'études. En préambule, je souhaite adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquelles j'ai pu échanger et qui ont contribué à la rédaction de ce manuscrit et tout particulièrement :

Les membres de mon jury de thèse qui m'ont accompagnée tout au long de l'écriture de ce manuscrit, pour leur œil averti et leurs remarques constructives. Merci au Professeur Jean-Jacques Parienti pour m'avoir fait partager son expertise dans le domaine de l'infection par le VIH, pour m'avoir coachée pour ma présentation au congrès de Miami et pour m'avoir fait découvrir la recherche clinique académique. Merci à Laure Peyro-Saint-Paul pour m'avoir accordée sa confiance dès mon premier stage à la DRCI, pour m'avoir fait découvrir la pharmacovigilance associée aux essais et pour m'avoir fait partager son expérience en tant que pharmacienne. Enfin, je remercie le Professeur François Sichel qui a accepté de présider ce jury malgré un emploi du temps chargé et qui m'a encadré dans mon projet professionnel dès ma deuxième année d'études en pharmacie.

Tous les membres de l'équipe de la DRCI pour leur accueil lors mes 2 stages au CHU, leurs soutient et implication pour la réalisation de l'étude POPVIH65 notamment Fabien Chaillot, Cathy Gaillard, Jean-Jacques Dutheil et Elodie Morilland-Lecoq mais aussi Stéphanie Levesque et Antoine Morin pour leurs précieux conseils sur l'utilisation du logiciel SAS.

Alexandre, mon conjoint qui m'a encouragée et motivée tout au long de mes études et qui a toujours tout fait pour m'aider (même s'il ne comprenait pas la moitié des termes employés dans mes cours quand il me faisait réciter !).

Mes parents, Sophie et Grégory et mes 2 frères, Alexis et Maxence, qui ont toujours cru en moi et su m'exprimer leur fierté. Merci pour les relectures de mes présentations écrites, pour avoir servi de public test pour mes présentations orales et pour m'avoir encouragée à poursuivre cette filière même si cela impliquait un éloignement géographique. Je remercie également toute ma famille qui a contribué de près ou de loin à ce que je suis devenue.

Mes amis de la faculté de pharmacie de Caen notamment le groupe « 2 l'ambiance » (Fanny, Jeanz, Naïd, Julia, Clem, Arthur, Pauline, Paul, Vincent,…) avec qui j'ai échangé, travaillé mais aussi beaucoup ri durant toutes ces années d'études. Grâce à vous je n'ai pas vu le temps passer ! Vous allez me manquer… Merci notamment à Naïd et Fleur pour avoir supporté mon ton autoritaire lors de nos projets en binômes.

Sans oublier tous les enseignants et professeurs de la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen qui m'ont transmis leurs savoirs et expériences dans le domaine pharmaceutique.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS 1

LISTE DES FIGURES 4

LISTE DES TABLEAUX 5

I. INTRODUCTION : 6

II. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE : 9

1. GENERALITES : 9
2. STRUCTURE : 9
3. CYCLE DE REPLICATION VIRALE : 10
4. MODES DE TRANSMISSION : 12
5. LE DIAGNOSTIC : 13
6. L'EVOLUTION : 14
7. LES TRAITEMENTS : 15
   - *a) Prophylaxie médicamenteuse : 15*
   - *b) Principes du traitement : 16*
   - *c) Mécanismes et molécules : 16*
   - *d) Effets indésirables des ARV : 19*

III. L'ETUDE POPVIH65 : 21

1. CONTEXTE : 21
2. MATERIEL ET METHODE : 22
   - *a) Population à l'étude : 22*
   - *b) Collection des données : 23*
   - *c) Objectifs : 24*
   - *d) Critère principal de jugement : 24*
   - *e) Critères secondaires de jugement : 30*
   - *f) Analyse statistique : 30*
   - *g) Calendrier de l'étude : 31*

IV. RESULTATS : 33

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION A L'ETUDE : 33
   - *a) Introduction : 33*
   - *b) Gap entre sujets diagnostiqués/traités : 34*

c) Caractéristiques de la cohorte POPVIH65 : 35
d) Type de thérapie antirétrovirale : 37
2. ANALYSE DES IMM : 39
3. ANALYSE DES COUTS : 44

V. DISCUSSION : 46

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION : 46
a) Gap entre sujets diagnostiqués/traités : 46
b) Caractéristiques de la cohorte POPVIH65 : 48
c) Type de thérapie antirétrovirale : 49
2. ANALYSE ET COUT DES IMM : 50
3. LIMITES DE L'ETUDE POPVIH65 : 52

VI. CONCLUSION : 54

BIBLIOGRAPHIE : 56

ANNEXES : 66

ANNEXE A : UTILISATION DES DONNEES DU SNIIRAM : 66
ANNEXE B : DETERMINATION DES PATHOLOGIES CONCOMITANTES : 72
ANNEXE C : ABSTRACT N°246, LATE BREAKER SESSION, ADHERENCE 2018, 10/06/18, MIAMI 75

Liste des abréviations

ADN : Acide DesoxyRiboNucléique

ADVIH : Autotests de Diagnostic pour le VIH

ALD : Affection Longue Durée

ANRS : France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites (ex Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites C)

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARN : Acide RiboNucléique

ARV : Antirétroviraux

AUC : *Area Under the Curve*

CDC : *Center for Disease Control and Prevention*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM-10 : 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies

CIP : Code Identifiant de Présentation

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNS : Conseil National du Sida et des hépatites virales

CPP : Comité de Protection des Personnes

CYP450 : Cytochromes P450

DRCI : Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation

EC : Ecart-type

ELISA : *Enzyme-Linked Immuno Assay*

GEE : Equations Estimations Généralisées

GEPPO : *GEriatric Patients living with HIV/AIDS: a Prospective multidisciplinary cOhorte*

IC : Intervalle de Confiance

IMM : Interaction Médicamenteuse Majeure

INI : Inhibiteurs de l'INtégrase

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de Protease

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IQR : *InterQuartile Range*

LT CD4 : Lymphocyte T CD4

MSA : Mutualité Sociale Agricole

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odds Ratio*

OTC : *Over The Counter*

p-GP : Glycoprotéine p

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PrEP : Prophylaxie PréExposition

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RSI : Régime Social des Indépendants

SAS : *Statistical Analysis System*

SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

TROD : Tests Rapides d'Orientation Diagnostic

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1. Structure du VIH d'après Geretti, A. M., & Booth, C. (2011). Pathogenesis of HIV infection. An Atlas of Investigation and Management, 16. 10

Figure 2. Cycle de réplication du VIH d'après Geretti, A. M., & Booth, C. (2011). Pathogenesis of HIV infection. An Atlas of Investigation and Management, 18..... 11

Figure 3. Patient présentant un syndrome de lipodystrophie lié au VIH, d'après le cours du Pr. Morlat "Traitement antirétroviral de l'adulte en France : point en octobre 2012" CHU/Université de Bordeaux. 20

Figure 4. Aperçu d'utilisation du référentiel Liverpool d'après https://www.hiv-druginteractions.org/checker 26

Figure 5. Schéma détaillant le calendrier dé l'étude POPVIH65 32

Figure 6. Flowchart à partir de l'extraction des données SNIIRAM jusqu'à la cohorte POPVIH65 33

Figure 7. Répartition des personnes âgées infectées par le VIH non traitées par antirétroviraux en 2016 34

Figure 8. Incidence pour 100 personnes-années des IMM selon la classe pharmacologique de l'antirétroviral délivré 40

Figure 9. Cascade de soins des personnes infectées par le VIH aux USA selon Gardner et al., CID 2011 46

Liste des tableaux

Tableau A. Description des antirétroviraux, de leur mécanisme d'action ainsi que de leur métabolisme d'après le VIDAL et le Guide pratique des médicaments (27,28) 17

Tableau B. Extrait des traitements (antirétroviraux et médicaments concomitants) d'un patient POPVIH65 délivrés pendant l'année 2016. 27

Tableau C. Résultats de l'analyse des interactions médicamenteuses à partir du codage SAS précédemment établis. 29

Tableau D. Caractéristiques de la cohorte POPVIH65 36

Tableau E. Analyse multivariée identifiant les facteurs de risque d'occurrence d'une IMM dans la cohorte (n= 9 076) 42

Tableau F. Caractéristiques de la sous-cohorte après score de propension (n = 3 058 patients divisés en 2 sous-groupes d'effectif identique) 45

I. Introduction :

En France, environ 153 400 personnes vivaient avec le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) à la fin de l'année 2013 selon le groupe d'experts de l'ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites) et le CNS (Conseil National du Sida et des hépatites virales) (1). Pendant l'année 2015, environ 6 000 diagnostics de nouvelles infections par le VIH ont été recensés par Santé Publique France (2). Ces diagnostics concernaient 30% de femmes et 70% d'hommes, 12% de jeunes de moins de 25 ans et 19% de personnes de plus de 50 ans. Ces données ont pu être obtenues grâce à la déclaration obligatoire du VIH et du SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise) par les professionnels de santé. Les régions les plus touchées sont les Départements d'Outre-Mer (743 découvertes de séropositivité/million d'habitants en Guyane), l'Ile de France (208 découvertes de séropositivité/million d'habitants) et la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur ; 85 découvertes de séropositivité/million d'habitants).

Au niveau mondial, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a établi à environ 37 millions le nombre de personnes touchées par le VIH dont 1,8 millions de nouvelles infections pour l'année 2016 (3). La région la plus touchée est l'Afrique subsaharienne où un adulte sur 20 est infecté soit plus de 25 millions de personnes. Dans la même année, 1 million de décès d'une ou plusieurs des causes liées au VIH ont été déclarés. Ce nombre est toutefois en diminution depuis ces dernières années. En 2016, 70% des personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut, dont 77% de ces personnes étaient sous traitement antirétroviral et 82% des personnes sous traitement avaient une charge virale supprimée. L'objectif mondial étant d'atteindre les 90-90-90% d'ici 2020 pour endiguer l'épidémie (4).

Cet objectif ne peut être atteint sans une forte implication du monde scientifique et médical. L'innovation thérapeutique dans le domaine du VIH a d'ailleurs conduit à une augmentation de la survie des personnes infectées par le VIH en diminuant leur

morbidité et mortalité associées (5,6). Ainsi, la population VIH est vieillissante notamment grâce à l'efficacité des traitements antirétroviraux (ARV) mais également suite à la baisse de l'incidence de la contamination par le VIH chez les plus jeunes et à un nombre, bien souvent négligé, de comportements à risque chez les plus de 50 ans (7). Ainsi, la population VIH française de plus de 60 ans représentait 10% de la population séropositive française totale selon l'estimation la plus récente de la Direction Générale de la Santé datant de 2010 (8). Outre Atlantique, en 2016, le CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) a estimé à 6% le nombre de personnes de plus de 65 ans vivant avec le VIH aux Etats-Unis (9).

Il est communément admis que l'âge est un facteur de risque pour le développement de maladies chroniques telles que maladies cardiovasculaires, hyperlipidémie, diabète, cancer, troubles mentaux et neurologiques ou encore maladies respiratoires (10–12). De nombreuses études ont révélé que ces comorbidités liées à l'âge apparaissent plus précocement chez les patients séropositifs (13–16). Ceci s'explique notamment par l'inflammation et l'activation permanente du système immunitaire induites par le virus.

Par ailleurs, l'âge, l'infection par le VIH ainsi que les traitements ARV fragilisent les fonctions rénales et hépatiques et affectent ainsi les clairances de médicaments ce qui augmente leur toxicité (17). Du fait de ces caractéristiques, très peu d'essais cliniques sont menés dans la population VIH vieillissante pour évaluer le profil de sécurité des antirétroviraux. La recherche clinique dans le domaine du VIH se concentre généralement sur des sujets jeunes, non poly-médicamentés. Le risque d'interactions médicamenteuses est de ce fait probablement sous-évalué. Les comorbidités précoces constatées chez les personnes infectées par le VIH entrainent inévitablement une polymédication importante qui est associée à un risque augmenté d'interaction médicamenteuse (14,18). De plus, de nombreux ARV interagissent avec le métabolisme des xénobiotiques, principalement via les CYP450 (cytochromes P450) et la p-GP (glycoprotéine p). Ces interactions peuvent être à l'origine de concentrations sous-thérapeutiques ou au contraire, d'une toxicité médicamenteuse du traitement

antirétroviral et/ou des médicaments concomitants (19). Ces interactions médicamenteuses peuvent avoir des conséquences cliniques telles qu'une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts associés.

Les interactions médicamenteuses majeures (IMM) et leurs coûts ont néanmoins très peu été étudiés dans cette population à haut risque d'interactions. En effet, seuls Bastida et al. (20) ont exploré ce sujet parmi les personnes vivant avec le VIH âgées de plus de 65 ans dans une petite étude transversale monocentrique. Une large cohorte nationale a donc été mise en place au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Caen en 2016 afin d'estimer l'incidence cumulée sur 1 an des IMM, d'identifier leurs facteurs de risque ainsi que leurs coûts associés parmi la population VIH âgée de plus de 65 ans : l'étude POPVIH65. Ont été considérées comme IMM, toutes les interactions contre-indiquées dans le référentiel Liverpool (« *red flag* ») (21).

L'exploitation et l'interprétation des données obtenues dans le cadre de l'étude POPVIH65 ont été réalisées durant mon stage d'externat à la DRCI (Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation) du CHU de Caen. L'étude a été supervisée par Fabien Chaillot pour la gestion administrative de l'extraction des données, Laure Peyro-Saint-Paul pour l'évaluation et l'analyse des interactions médicamenteuses et Jean-Jacques Parienti pour son expertise dans le domaine du VIH et de l'analyse statistique.

Cette thèse aura donc pour objectif de rappeler, dans un premier temps, les caractéristiques du virus, son diagnostic et ses traitements. Ensuite, les résultats de l'étude POPVIH65 seront exposés dans une seconde partie avant de discuter de ces résultats et de les comparer aux études similaires déjà menées.

II. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine :

1. Généralités :

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus. Il existe 2 types : le VIH-1 est le plus courant, il représente 98% des cas en France, le VIH-2 est la forme majoritaire en Afrique de l'Ouest et est moins transmissible. Ces 2 types comportent chacun plusieurs groupes et sous-types. Son origine est très probablement simienne : le passage à l'espèce humaine remonterait aux années 1920-1930. Le cas humain le plus anciennement rapporté date de 1959 et localisé en Afrique (22).

2. Structure :

La structure du virus est illustrée par la *Figure 1* et se décompose en 2 parties :

- Un noyau qui contient le génome viral constitué de 2 ARN (Acide RiboNucléiques) simple brin. Il est entouré par une capside (composée de la protéine virale p24), elle-même entourée par une matrice (composée par la protéine virale p17). Le génome viral code pour 3 types de protéines : des protéines du noyau, des protéines d'enveloppe et des enzymes virales : protéase, reverse transcriptase et intégrase (17).
- Une enveloppe qui protège le noyau, composée de 2 glycoprotéines : gp120 et gp41.

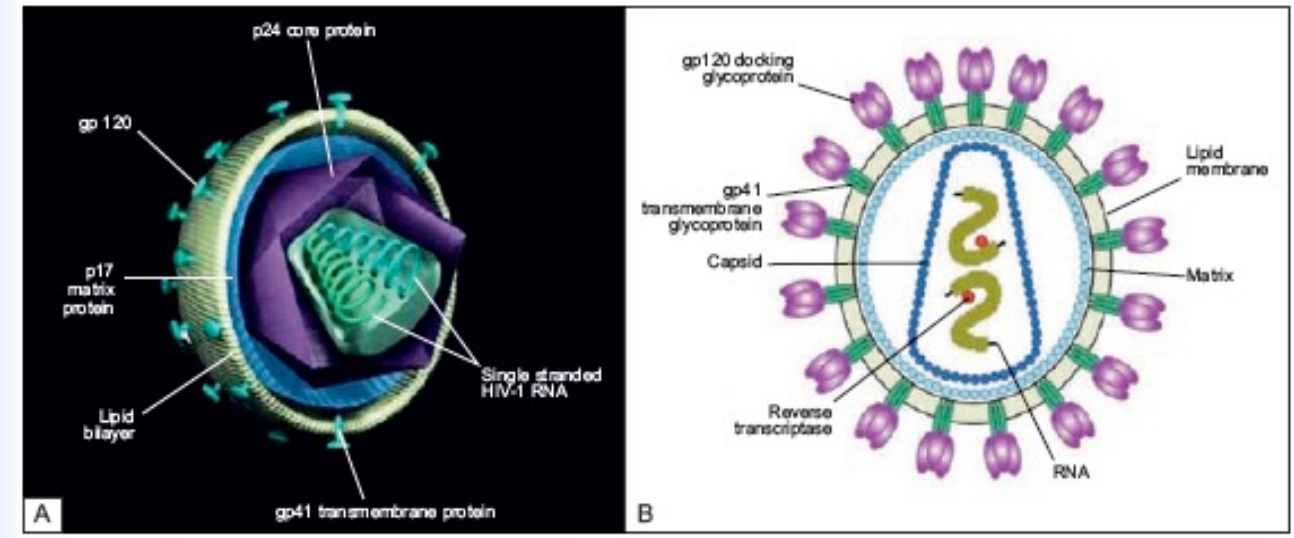


Figure 1. Structure du VIH d'après Geretti, A. M., & Booth, C. (2011). Pathogenesis of HIV infection. An Atlas of Investigation and Management, 16.

3. Cycle de réplication virale :

La réplication virale du VIH se décompose en 6 étapes (cf. *Figure 2*) :

1) Ciblage des cellules immunitaires (en particulier les lymphocytes T CD4 (LT CD4)) par le virus grâce à la liaison de la protéine virale gp120 avec le récepteur CD4 et son corécepteur CCR5 présents à la surface des LT CD4. Cette interaction entraine la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte.
2) Le génome viral est alors libéré dans la cellule immunitaire et pris en charge par la reverse transcriptase virale : l'ARN viral simple brin devient un ADN (Acide DesoxyRiboNucléique) double brin.
3) Cet ADN migre ensuite vers le noyau du LT CD4 pour être intégré dans le génome de la cellule hôte par l'intégrase virale.

4) L'ADN hybride ainsi produit est ensuite transcrit et traduit en protéines virales.

5) Les différentes protéines virales et le génome viral sont alors assemblés dans le cytoplasme de la cellule hôte puis bourgeonnent à sa surface.

6) Le nouveau virus appelé virion est enfin clivé de la cellule hôte par la protéase virale.

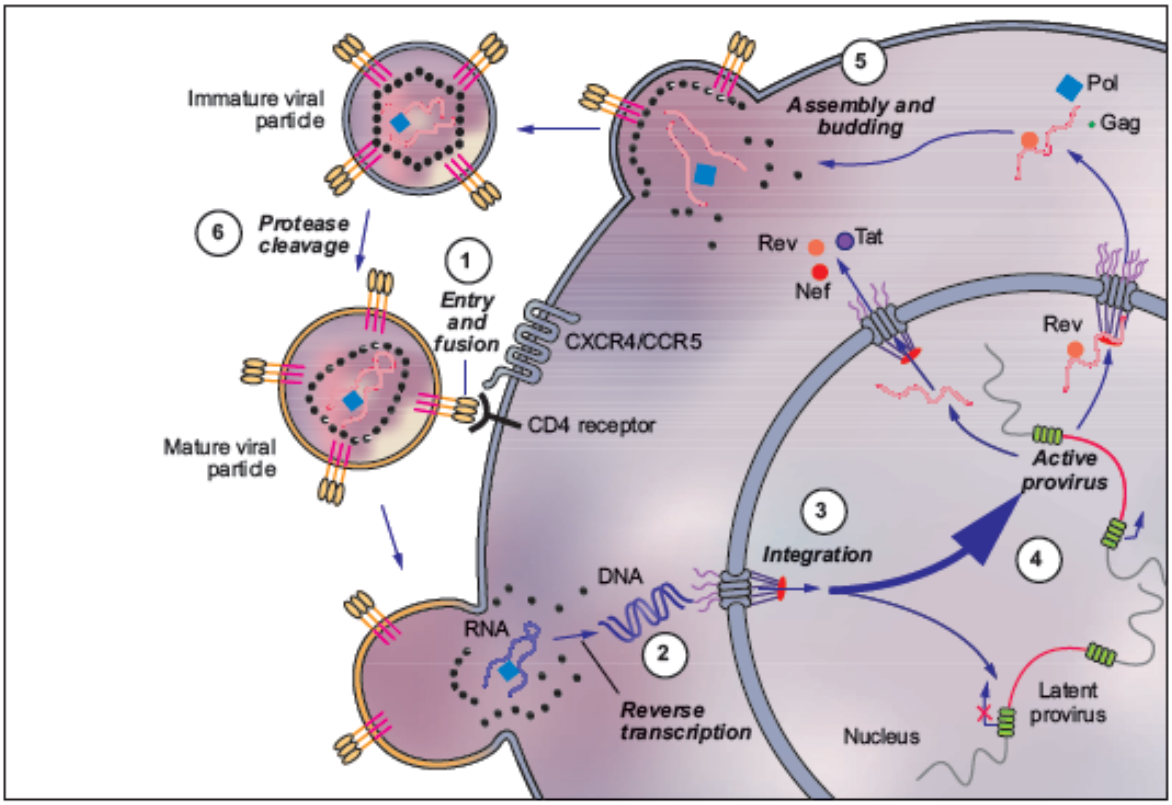


Figure 2. Cycle de réplication du VIH d'après Geretti, A. M., & Booth, C. (2011). Pathogenesis of HIV infection. An Atlas of Investigation and Management, 18.

Ce cycle est extrêmement rapide : jusqu'à 10^{10} nouvelles particules par jour. Le nombre de particules virales présentes dans l'organisme est appelé charge virale. Le virus est capable de rester latent dans les lymphocytes T CD4 pour constituer de nombreux réservoirs disséminés dans tout l'organisme. Il est donc persistant à vie.

Parallèlement à ce cycle de réplication, l'organisme de l'hôte se défend : le système immunitaire est activé pour détruire ce virus. Cette activation n'est cependant pas assez efficace pour éradiquer le virus. En résulte alors une activation chronique du système immunitaire avec une perte massive des lymphocytes T CD4 notamment au niveau de la muqueuse intestinale. Cette déplétion en cellules immunitaires entraine donc une sensibilité accrue aux infections et aux cancers.

4. Modes de transmission :

La transmission du VIH se fait par contact étroit et non protégé avec certains fluides biologiques d'un sujet infecté : sang, lait maternel, sperme, sécrétions vaginales. Le mode de transmission majoritaire est par rapport sexuel non protégé. En France, en 2015 (2,22) :

- 54% des contaminations ont eu lieu lors de rapports hétérosexuels,
- 43% des contaminations ont eu lieu lors de rapports homosexuels masculins,
- 2% des contaminations ont eu lieu lors d'usage de drogues injectables,
- le risque de transmission par transfusion sanguine est quant à lui très faible,
- la transmission mère/enfant peut s'effectuer *in-utero* (principalement dans les semaines précédant l'accouchement), au moment de l'accouchement et pendant l'allaitement. Ce risque de transmission est réduit à 1% si la mère est traitée par ARV, si l'enfant reçoit un traitement prophylactique par ARV et si l'accouchement se fait par césarienne. Sans ces interventions, le risque de transmission est compris entre 15 et 20% (23).

5. Le diagnostic :

Le test diagnostic de référence est un test sanguin ELISA (« *Enzyme-Linked Immuno Assay* ») de 4ème génération effectué en laboratoire d'analyses médicales. Il correspond à la recherche des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 et de l'antigène p24 (protéine virale de capside). Si l'infection est suspectée récente (de moins de 3 semaines), une recherche directe du virus doit être effectuée.

Des Tests Rapides d'Orientation Diagnostic (TROD) peuvent être réalisés dans certaines associations de patients ainsi que dans des centres de dépistage anonymes et gratuits. Ces tests sont réalisés à partir d'une goutte de sang dans laquelle une recherche des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 est effectuée. Le résultat est disponible en 5 à 30 min.

Depuis 2015, des autotests de diagnostic (ADVIH) sont disponibles en pharmacie et reposent sur le même principe que les TROD.

Dans ces 2 derniers cas, si le test s'avère positif, il sera nécessaire de réaliser un test sanguin ELISA afin de confirmer le diagnostic. Si le test est confirmé, on parle de séropositivité ; sinon, le patient est dit séronégatif.

Lors d'un diagnostic de séropositivité, le dosage du taux de lymphocytes T CD4 est réalisé pour rendre compte du stade de l'infection. Chez un sujet sain ce taux est compris entre 600 et 1 200/mm3.

Lorsque le patient séropositif a au moment du diagnostic :

- un taux supérieur à 500/mm^3, cela signifie que son immunité est bonne. Il s'agit alors d'un diagnostic précoce. Un traitement instauré rapidement permet de contenir l'infection et de préserver le système immunitaire.

- Un taux inférieur à 350/mm^3, il s'agit d'un diagnostic tardif.
- Un taux inférieur à 200/mm^3, il s'agit d'un diagnostic tardif, à un stade avancé de l'infection.

En France en 2015, seulement 39% des diagnostics étaient précoces contre 43% tardifs et 27% réalisés à un stade avancé de l'infection (22).

6. L'évolution :

L'infection par le VIH se décompose en 4 phases (24) :

- La contamination par le VIH est appelée **primo-infection**. Il s'agit de la pénétration du virus dans l'organisme et de ses premières réplications pendant quelques semaines. C'est à ce moment où le risque de contamination est au maximum. Cette phase est le plus souvent asymptomatique ou parfois accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal.
- Vient ensuite la **phase asymptomatique**, pouvant durer jusqu'à 10 ans, lors de laquelle le sujet ne ressent aucune manifestation clinique. C'est la phase de réplication du virus.
- Une fois la charge virale élevée et le système immunitaire affaibli, le sujet commence à ressentir quelques symptômes : perte de poids, asthénie, diarrhées, fièvre. C'est la **phase symptomatique**.
- Enfin, en l'absence de traitement, le système immunitaire devient quasi-inefficace. Le sujet déclare la **maladie SIDA** et devient extrêmement sensible aux infections opportunistes : pneumonie à Pneumocystis, toxoplasmose, candidoses, tuberculose, sarcome de Kaposi,…

7. Les traitements :

a) Prophylaxie médicamenteuse :

Il existe différents temps de prophylaxie médicamenteuse à base d'antirétroviraux pour éviter la transmission du virus (22) :

- Prophylaxie pré-exposition (PrEP) chez les séronégatifs : proposée aux populations à risque, notamment aux hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Cette prophylaxie est autorisée en France depuis fin 2015.
- Prophylaxie post-exposition pour les séronégatifs : instauration d'une trithérapie dans les 48h suivant l'exposition accidentelle poursuivie pendant un mois.
- Prophylaxie mère/enfant :
    - Pendant la grossesse : idéalement, un traitement antirétroviral doit être installé au long cours (au moins 6 mois) avant la conception. Sinon, il doit être débuté le plus tôt possible, dès l'annonce du diagnostic/de la grossesse. La thérapie antirétrovirale doit ensuite être poursuivie tout au long de la grossesse pour contrôler la charge virale de la mère. Le choix des molécules repose sur plusieurs facteurs : aspects virologiques et obstétricaux, évaluation des bénéfices et risques connus des médicaments et adhésion de la femme enceinte au traitement.
    - Lors de l'accouchement, une perfusion de zidovudine chez la mère jusqu'au clampage du cordon est recommandée en cas de charge virale maternelle élevée ou d'absence de prophylaxie pendant la grossesse. De plus la césarienne est à privilégier notamment pour les femmes dont la charge virale n'est pas contrôlée.

- Enfin, la poursuite du traitement post-partum est recommandée, comme pour toutes personnes infectées par le VIH, d'autant plus si la femme désire allaiter son enfant.

b) Principes du traitement :

Le traitement de l'infection par le VIH a 2 objectifs : il permet de stopper la réplication du virus et de rétablir le système immunitaire. Il doit être débuté le plus tôt possible, peu importe le stade de l'infection et sera pris à vie. L'observance du traitement est cruciale et constitue un véritable enjeu pour éviter tout phénomène d'échappement thérapeutique.

Si le traitement est instauré précocement, le système immunitaire du patient pourra alors retrouver toutes ses capacités et son espérance de vie sera comparable à un sujet sain du même âge (25). De plus, le risque de contamination est réduit. Ainsi, un traitement précoce est à l'origine d'un bénéfice individuel mais également collectif.

L'efficacité ainsi que l'observance du traitement sont évaluées par mesure de la charge virale. Celle-ci doit rester indétectable (< 50 copies d'ARN viral/mL de sang) : le virus est toujours présent dans l'organisme mais à un seuil tellement faible que les appareils de mesure sont incapables de le détecter (26).

c) Mécanismes et molécules :

Les antirétroviraux sont répartis en 4 classes d'action pharmacologique différente détaillées dans le *Tableau A* ci-après :

Tableau A. Description des antirétroviraux, de leur mécanisme d'action ainsi que de leur métabolisme d'après le VIDAL et le Guide pratique des médicaments (27,28)

Classe pharmacologique	Mécanisme d'action	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Métabolisme et enzymes impliquées	Profil inhibiteur/inducteur enzymatique
Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Ils inhibent la transcription inverse de l'ARN viral en ADN. Ainsi, le génome viral ne peut pas être intégré dans le génome de la cellule hôte. Ils induisent peu d'interactions médicamenteuses.	Abacavir	Non dépendant des CYP450	-
		Tenofovir		
		Emtricitabine		
		Lamivudine		
		Zidovudine		
		Stavudine		
		Didanosine	Xanthine oxydase	
Inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		Efavirenz	CYP450	Inhibiteur des CYP3A4, CYP2B6 et de l'UGT1A1
		Névirapine		Inihbiteur des CYP3A4 et CYP2B6
		Rilpivirine		Inhibiteur des CYP3A4
		Etravirine		Inhibiteur des CYP3A4
Inhibiteurs de protéase (IP)	Ils bloquent la phase tardive du cycle de réplication du virus.	Atazanavir	CYP450	Inhibiteurs des CYP3A4 et de la P-gp
		Darunavir		
		Fosamprénavir		
		Ritonavir		
		Lopinavir		
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)	Ils empêchent l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte.	Dolutégravir	CYP450, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, Pgp	-
		Elvitégravir		
		Raltégravir	UGT1A1	
Inhibiteur de fusion	Il empêche la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte et donc la pénétration du virus dans les cellules immunitaires.	Enfuvirtide	Non dépendant des CYP450	-
Inhibiteur du CCR5	Il empêche la liaison du VIH sur la cellule CD4 et donc la pénétration du virus dans la cellule.	Maraviroc	CYP450	-

Comme indiqué dans le *Tableau A*, la plupart des antirétroviraux sont substrats des cytochromes P450 ou d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. Ainsi, de nombreuses interactions médicamenteuses sont attendues avec ces molécules lorsqu'elles sont co-administrées avec d'autres substrats de ces enzymes (27,28). Par exemple, le ritonavir est très largement utilisé pour son effet inhibiteur enzymatique en association avec les IP pour ralentir leur dégradation et donc potentialiser leur action. Ce profil d'inhibiteur enzymatique est néanmoins responsable de diverses interactions médicamenteuses. Par exemple, un cas de co-administration de vincristine (vinca-alcaloïde anticancéreux, poison du fuseau(29)) avec une thérapie antirétrovirale à base de ritonavir a été rapporté dans la littérature comme ayant entrainé une exacerbation des toxicités hématologiques et neurologiques de l'anticancéreux (30).

En pratique, plusieurs molécules de classe différente sont associées pour constituer une trithérapie d'action puissante contre le VIH. Des interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux sont donc également fréquentes et seront à surveiller.

Les recommandations des experts de l'ANRS et du CNS pour une initiation de traitement contre l'infection par le VIH sont : l'utilisation d'une trithérapie composée d'un « *backbone* » de 2 INTI (emtricitabine + ténofovir ou abacavir + lamivudine) associés à un troisième agent de la classe des INI (dolutégravir, elvitégravir ou raltégravir), ou des IP (darunavir) ou des INNTI (rilpivirine). Ce troisième agent peut être associé à un « *booster* » inhibiteur enzymatique, ritonavir ou cobicistat (inhibiteur des CYP3A dépourvu d'action antirétrovirale directe), pour potentialiser l'effet des IP notamment en ralentissant leur élimination de l'organisme.

d) Effets indésirables des ARV :

Dans les premières semaines de traitement, il est fréquent que des effets indésirables apparaissent telles que diarrhées, nausées, céphalées, fatigue. Il s'agit d'une intolérance, le clinicien pourra alors envisager de changer le traitement si les symptômes persistent (31,32).

Les antirétroviraux sont aussi responsables de toxicités spécifiques telles que :

- Toxicité hématologique : la zidovudine peut être à l'origine d'anémie et de neutropénie.
- Toxicité mitochondriale : des acidoses lactiques peuvent apparaitre avec les INTI.
- Toxicité osseuse : une ostéopénie voire ostéoporose peuvent être observées sous inhibiteurs de protéases.
- Toxicité rénale :
    - L'indinavir peut entrainer des lithiases rénales
    - Le ténofovir possède quant à lui une toxicité tubulaire
- Toxicité cutanée : des rashs d'origine allergique et réactions d'hypersensibilité sont fréquents avec les INNTI.
- Toxicité métabolique : les IP et INTI sont responsables d'une hyperlipidémie et de la survenue d'un diabète. De plus, la plupart des ARV entrainent une accumulation avec redistribution des graisses. Ces complications métaboliques et le phénomène de redistribution de graisses constituent le syndrome de lipodystrophie liée au VIH (cf. *Figure 3*). Il s'agit d'une lipoatrophie périphérique majoritairement localisée au niveau de la face et des membres associée à une accumulation des graisses au niveau central (notamment au niveau de l'abdomen et de la partie supérieure du tronc).

Figure 3. Patient présentant un syndrome de lipodystrophie lié au VIH, d'après le cours du Pr. Morlat "Traitement antirétroviral de l'adulte en France : point en octobre 2012" CHU/Université de Bordeaux.

III. L'étude POPVIH65 :

1. Contexte :

Grâce aux traitements ARV, l'espérance de vie des personnes contaminées par le VIH a considérablement augmenté. Ainsi, un patient séropositif diagnostiqué à un stade précoce et traité immédiatement ne voit pas son espérance de vie diminuer par rapport à la population générale. La population VIH est donc vieillissante :

- En 2010, 10% de la population VIH totale française avait plus de 60 ans.
- Dans le monde, en 2012, 3,6 millions de personnes de plus de 50 ans étaient séropositives.
- En 2016, 19% des diagnostics de séropositivité concernaient les plus de 50 ans en France.

Les comorbidités associées à l'âge chez les personnes infectées par le VIH, sont plus précoces et plus fréquentes comparées à la population générale (15). En effet, le profil de comorbidité d'un patient séropositif est semblable à celui d'un patient séronégatif de 5 à 10 ans plus âgé (16). A cette poly-pathologie, s'ajoute une notion plus générale désignée sous le terme anglophone de « frailty », particulièrement accélérée chez le sujet VIH. Cette « fragilité » est définie comme une diminution des fonctions physiologiques entrainant une augmentation du risque de morbidité et de mortalité. D'un point de vue clinique, la « frailty » est évoquée lorsqu'au moins 3 des caractéristiques suivantes sont présentes : épuisement, vitesse de marche ralentie, faible niveau d'activité, faiblesse et perte de poids (17). Ces comorbidités sont évidemment associées à une polymédication qui augmente le risque de survenue d'une interaction médicamenteuse.

Les conséquences de ces interactions sont d'autant plus graves que le sujet est âgé, porteur du VIH et qu'un traitement ARV est associé. L'âge s'accompagne d'une diminution des fonctions rénales et hépatiques aggravée par l'infection VIH mais aussi par la prise d'ARV (17). Les conséquences pharmacocinétiques sont généralement un surdosage médicamenteux. Par ailleurs, les ARV étant pour la plupart substrats des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P et parfois inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques, le risque d'interactions pharmacodynamiques est alors très élevé. Ces interactions peuvent être à l'origine de toxicités, ou d'échappement thérapeutique.

Une cohorte rétrospective non-interventionnelle a donc été menée pour estimer l'incidence cumulée sur 1 an des IMM, les décrire et identifier les facteurs de risque ainsi que leurs coûts associés parmi la population française de plus de 65 ans infectée par le VIH.

2. Matériel et méthode :

a) Population à l'étude :

Les critères d'inclusion pour l'étude POPVIH65 étaient les suivants :

- Personnes affiliées à la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés),
- Agées de plus de 65 ans,
- Ayant une affection longue durée (ALD) pour le VIH : identifiée par les codes CIM-10 (10ème révision de la Classification Internationale des Maladies) : B20 à B24 et Z21,
- Recevant au moins un ARV en 2016.

b) Collection des données :

L'étude POPVIH65 a reçu l'approbation de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), du CPP Nord-Ouest III (Comité de Protection des Personnes) et de l'Institut des données de santé. Elle est enregistrée sur le site https://clinicaltrials.gov/ sous le numéro NCT03416881.

L'étude a été réalisée en collaboration avec le SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie) qui couvre environ 90% de la population française. Il réunit les informations des 3 principaux régimes de l'Assurance Maladie : le régime pour les travailleurs salariés (CNAMTS), le régime pour les travailleurs indépendants (RSI : Régime Social des Indépendants) et le régime agricole (MSA : Mutualité Sociale Agricole) ainsi que tous les autres régimes de moindre envergure (33).

Les données disponibles dans l'extraction du SNIIRAM sont nombreuses et variées. En effet, l'extraction contenait plus d'une centaine de tables avec, pour certaines, plusieurs millions de lignes et une centaine de variables. On y retrouve notamment des informations démographiques sur la population à l'étude (date de naissance, genre, lieu de résidence, date de décès), la présence d'une ALD avec sa date de premier enregistrement dans le système, les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, âge, genre, lieu d'exercice), tous les actes de soin remboursés par l'Assurance Maladie (consultation médicale, délivrance de médicaments, tests de laboratoire, transports médicaux, hospitalisations, etc) ainsi que leurs coûts. Toutes ces informations étaient anonymes : chaque patient était identifié grâce à un numéro unique d'identification. Pour plus de détail sur l'utilisation des tables de l'extraction et sur les variables présentes, voir l'annexe A.

Les données relatives à la pharmacie étaient listées dans différentes tables : une pour la pharmacie d'officine et plusieurs pour la pharmacie hospitalière (rétrocession et médicaments dits en sus de la tarification à l'activité des hôpitaux T2A). A noter que les

médicaments rentrant dans la T2A ne sont pas détaillés dans la base SNIIRAM. Dans les tables concernant la pharmacie, une ligne correspond à un médicament remboursé, désigné par son code CIP (Code Identifiant de Présentation) et sa date d'entrée dans le système (correspondant approximativement à la date de délivrance).

c) Objectifs :

L'objectif principal de l'étude POPVIH65 était l'estimation de l'incidence annuelle de l'existence d'au moins une IMM chez les sujets âgés infectés par le VIH.

D'autres objectifs ont été définis : l'estimation le gap entre patients diagnostiqués et patients traités, la présentation du type de thérapie antirétrovirale de la personne âgée séropositive, de la nature des IMM les plus fréquentes, l'identification des facteurs de risque associés à la survenue d'une IMM et enfin l'estimation de l'impact financier annuel des IMM sur les dépenses de santé.

d) Critère principal de jugement :

i. Présentation :

Le critère principal de jugement était l'estimation du pourcentage de la population française de plus de 65 ans infectée par le VIH et concernée par au moins une IMM entre ARV et médicament concomitant ou entre ARV eux-mêmes en 2016. L'évènement mesuré lors de l'étude POPVIH65 était donc la survenue d'une IMM entre 2 substances actives (ARV/ARV ou ARV/non-ARV). Une interaction potentielle est identifiée lorsqu'un médicament (ARV ou non-ARV) a été délivré entre la première et la dernière délivrance d'une spécialité antirétrovirale. Ensuite, cette interaction potentielle a été comptabilisée comme IMM uniquement si elle conduisait au message « Do Not Coadminister » selon notre référentiel spécialisé dans l'étude des interactions médicamenteuses impliquant les ARV : le site internet de l'Université de Liverpool (https://www.hiv-druginteractions.org/checker).

ii. Choix du référentiel :

Le site de l'université de Liverpool évaluant les interactions médicamenteuses contient tous les antirétroviraux actuellement commercialisés. Il permet de simuler une prescription pour ainsi vérifier les interactions entre médicaments concomitants et ARV et mais aussi entre ARV eux-mêmes.

Ce référentiel est largement utilisé dans les études similaires car il est simple d'utilisation et fiable. En effet les données affichées sont issues de plusieurs sources (Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et publications scientifiques) et mises à jour régulièrement par une équipe de professionnels scientifiques.

Les résultats sont gradés selon le niveau de qualité de preuve (de haut à très bas) et catégorisés en 5 niveaux :

- Contre-indication (« *red flag* »),
- Interaction potentielle (« *orange flag* »),
- Faible potentiel d'interaction (« *yellow flag* »),
- Pas interaction attendue (« *green flag* »),
- Pas d'information disponible (« *grey flag* »).

Le site est composé de 2 colonnes : l'une où l'on choisit le traitement antirétroviral et l'autre où l'on choisit les traitements concomitants. Les résultats apparaissent dans une troisième colonne et peuvent être présentés sous forme de tableau ou extraits sous un fichier PDF avec le détail des interactions. Un aperçu de l'interface d'utilisation du référentiel Liverpool est présenté dans la *Figure 4* ci-après.

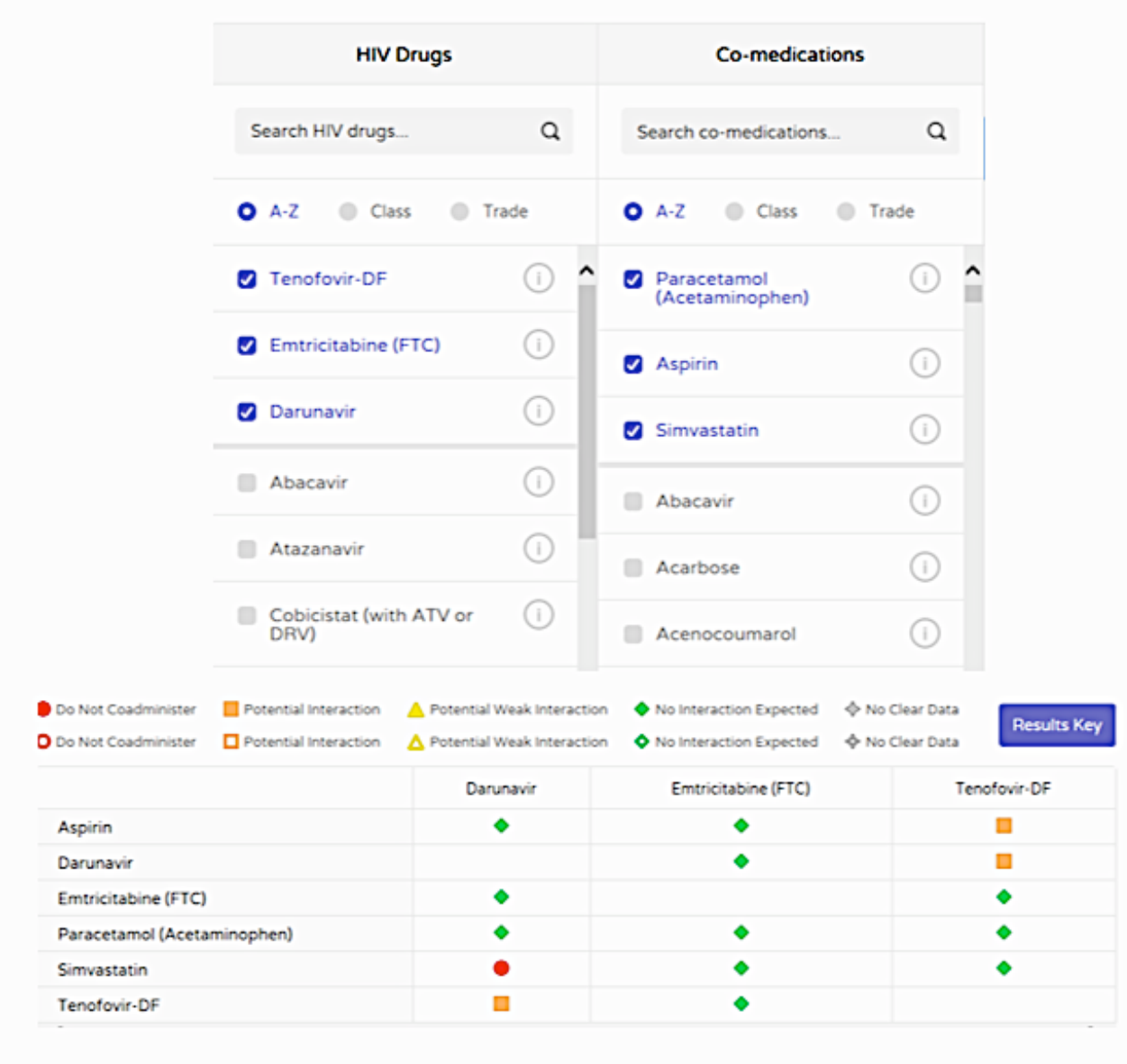


Figure 4. Aperçu d'utilisation du référentiel Liverpool d'après https://www.hiv-druginteractions.org/checker

Pour obtenir les détails de l'interaction médicamenteuse, il suffit de cliquer sur le logo coloré à l'intersection entre les 2 molécules concernées. Une nouvelle fenêtre s'ouvre alors avec le niveau de preuve, l'explication du mécanisme d'interaction et les références. Ces informations peuvent alors être enregistrées et conservées par l'utilisateur au format PDF.

iii. Identification des interactions :

Pour les médicaments combinés, chaque substance active a été analysée séparément. Concernant les IMM impliquant la lidocaïne, la dexamethasone ou le ketoconazole, seul l'usage systémique de ces substances a été comptabilisé comme IMM. Une approche similaire a été menée pour le fluticasone : les formes topiques ont été écartées de l'analyse pour ne s'intéresser qu'aux formes inhalées.

Les interactions ont été identifiées à l'aide du logiciel d'analyse et de programmation SAS© version 9.4 (Statistical Analysis System) via un code rédigé à partir de notre référentiel. L'analyse a été réalisée à partir de données formatées comme illustré dans le *Tableau B* présentant un extrait des traitements pour un des patients de la cohorte.

Tableau B. Extrait des traitements (antirétroviraux et médicaments concomitants) d'un patient POPVIH65 délivrés pendant l'année 2016.

NUM_ENQ *	DCI †	date_deb §	date_fin §	PARACETAMOL	DICLOFENAC	LANSOPRAZOLE	ZOLPIDEM	COBICISTAT	ELVITEGRAVIR	EMTRICITABINE	TENOFOVIR_DF	AMOXICILLINE	BUDESONIDE	…
POPVIH65_10000130	COBICISTAT	10/03/2016	23/12/2016	21/01/2016	21/01/2016	21/01/2016	28/01/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	19/05/2016	24/05/2016	…
POPVIH65_10000130	ELVITEGRAVIR	10/03/2016	23/12/2016	21/01/2016	21/01/2016	21/01/2016	28/01/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	19/05/2016	24/05/2016	…
POPVIH65_10000130	EMTRICITABINE	10/03/2016	23/12/2016	21/01/2016	21/01/2016	21/01/2016	28/01/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	19/05/2016	24/05/2016	…
POPVIH65_10000130	TENOFOVIR DF	10/03/2016	23/12/2016	21/01/2016	21/01/2016	21/01/2016	28/01/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	10/03/2016	19/05/2016	24/05/2016	…
POPVIH65_10000130	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…

* NUM_ENQ = identifiant patient anonymisé

† DCI = Dénomination Commune Internationale des traitements antirétroviraux pris par les patients

§ Date_deb et date_fin = respectivement, date de première et de dernière délivrance de l'ARV concerné en 2016

A partir de cette table, le codage SAS associé contenait une condition « If » pour chaque traitement induisant possiblement une interaction médicamenteuse décrite dans notre référentiel. Le codage pour le patient précédemment pris comme exemple est donc :

```
« data biblio.patient130_analyse_im; /*Nouvelle table contenant les résultats de l'analyse*/
set biblio. patient130_im; /*Table formatée à partir de laquelle est réalisée l'analyse des interactions médicamenteuses*/

IF date_deb<=DICLOFENAC<=date_fin
AND (DCI="EFAVIRENZ" OR DCI="ETRAVIRINE" OR DCI="TENOFOVIR DF")
THEN ORANGE_DICLOFENAC=1; ELSE ORANGE_DICLOFENAC=0;
```

```
IF date_deb<=LANSOPRAZOLE<=date_fin
AND(DCI="COBICISTAT" OR DCI="INDINAVIR" OR DCI="SAQUINAVIR" OR
DCI="TIPRANAVIR")
THEN ORANGE_LANSOPRAZOLE=1; ELSE ORANGE_LANSOPRAZOLE=0;
IF date_deb<=LANSOPRAZOLE<=date_fin
AND (DCI="ATAZANAVIR" OR DCI="RILPIVIRINE")
THEN RED_LANSOPRAZOLE=1; ELSE RED_LANSOPRAZOLE=0;

IF date_deb<=ZOLPIDEM<=date_fin
AND (DCI="ATAZANAVIR" OR DCI="COBICISTAT" OR DCI="DARUNAVIR" OR
DCI="EFAVIRENZ" OR DCI="ETRAVIRINE" OR DCI="FOSAMPRENAVIR" OR
DCI="INDINAVIR" OR DCI="LOPINAVIR" OR DCI="NEVIRPINE" OR
DCI="RITONAVIR" OR DCI="SAQUINAVIR" OR DCI="TIPRANAVIR")
THEN ORANGE_ZOLPIDEM=1; ELSE ORANGE_ZOLPIDEM=0;

IF date_deb<=COBICISTAT<=date_fin
AND (DCI="MARAVIROC" OR DCI="TENOFOVIR DF")
THEN ORANGE_COBICISTAT=1; ELSE ORANGE_COBICISTAT=0;
IF date_deb<=COBICISTAT<=date_fin
AND (DCI="EFAVIRENZ" OR DCI="ETRAVIRINE" OR DCI="FOSAMPRENAVIR" OR
DCI="INDINAVIR" OR DCI="LOPINAVIR" OR DCI="NEVIRAPINE" OR
DCI="RITONAVIR" OR DCI="TIPRANAVIR" OR DCI="SAQUINAVIR")
THEN RED_COBICISTAT=1; ELSE RED_COBICISTAT=0;

IF date_deb<=ELVITEGRAVIR<=date_fin
AND DCI="RILPIVIRINE"
THEN ORANGE_ELVITEGRAVIR=1; ELSE ORANGE_ELVITEGRAVIR=0;
IF date_deb<=ELVITEGRAVIR<=date_fin
AND (DCI="ABACAVIR" OR DCI="DIDANOSINE" OR DCI="DOLUTEGRAVIR" OR
DCI="LAMIVUDINE" OR DCI="RALTEGRAVIR" OR DCI="STAVUDINE" OR
DCI="ZIDOVUDINE")
THEN RED_ELVITEGRAVIR=1; ELSE RED_ELVITEGRAVIR=0;

IF date_deb<=EMTRICITABINE<=date_fin
AND (DCI="LAMIVUDINE")
THEN RED_EMTRICITABINE=1; ELSE RED_EMTRICITABINE=0;

IF date_deb<=TENOFOVIR_DF<=date_fin
AND (DCI="ATAZANAVIR" OR DCI="COBICISTAT" OR DCI="DARUNAVIR" OR
DCI="DIDANOSINE" OR DCI="FOSAMPRENAVIR" OR DCI="INDINAVIR" OR
DCI="LOPINAVIR" OR DCI="RITONAVIR" OR DCI="SAQUINAVIR" OR
DCI="TIPRANAVIR")
THEN ORANGE_TENOFOVIR_DF=1; ELSE ORANGE_TENOFOVIR_DF=0;

IF date_deb<=BUDESONIDE<=date_fin
AND (DCI="EFAVIRENZ" OR DCI="ETRAVIRINE" OR DCI="NEVIRAPINE")
```

```
THEN ORANGE_BUDESONIDE=1; ELSE ORANGE_BUDESONIDE=0;
IF date_deb<=BUDESONIDE<=date_fin
AND (DCI="ATAZANAVIR" OR DCI="COBICISTAT" OR DCI="DARUNAVIR" OR
DCI="FOSAMPRENAVIR" OR DCI="INDINAVIR" OR DCI="LOPINAVIR" OR
DCI="RITONAVIR" OR DCI="SAQUINAVIR" OR DCI="TIPRANAVIR")
THEN RED_BUDESONIDE=1; ELSE RED_BUDESONIDE=0;
RUN; »
```

Le paracétamol ainsi que l'amoxicilline n'étant responsables d'aucune interaction médicamenteuse avec les ARV d'après notre référentiel, ils n'apparaissent pas dans le codage ci-dessus. Le résultat obtenu est présenté dans le *Tableau C* ci-après. Notons que les interactions impliquant le diclofenac, le lansoprazole et le zolpidem ne seront pas comptabilisées car la clause temporelle n'est pas respectée : ces substances n'ont pas été délivrées pendant la période de traitement par antirétroviraux.

Tableau C. Résultats de l'analyse des interactions médicamenteuses à partir du codage SAS précédemment établis.

NUM_ENQ *	DCI †	ORANGE_ DICLOFENAC	ORANGE_ LANSOPRAZOLE	RED_ LANSOPRAZOLE	ORANGE_ ZOLPIDEM	ORANGE_ COBICISTAT	RED_ COBICISTAT	ORANGE_ ELVITEGRAVIR	RED_ ELVITEGRAVIR	RED_ EMTRICITABINE	ORANGE_ TENOFOVIR_DF	ORANGE_ BUDESONIDE	RED_ BUDESONIDE	…
POPVIH65_10000130	COBICISTAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	…
POPVIH65_10000130	ELVITEGRAVIR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	…
POPVIH65_10000130	EMTRICITABINE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	…
POPVIH65_10000130	TENOFOVIR DF	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	…
POPVIH65_10000130	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…	…

* NUM_ENQ = identifiant patient anonymisé

† DCI = Dénomination Commune Internationale des traitements antirétroviraux pris par les patients

Lorsqu'une interaction entre 2 substances se renouvelle plusieurs fois dans l'année, celle-ci n'est comptabilisée qu'une seule fois. De plus les interactions entre 2 ARV sont comptées par couple de molécules. Ainsi, l'interaction de niveau orange selon Liverpool entre le tenofovir et le cobicistat ne sera ensuite comptabilisée qu'une seule fois. La mesure d'intérêt étant la survenue d'IMM (« red flag »), il sera alors rapporté que le patient POPVIH65 n°130 a eu une IMM en 2016 entre le cobicistat et le budésonide.

Pour plus de détails sur la manipulation des tables du SNIIRAM et les codages SAS utilisés voir le Google doc disponible à l'adresse suivante : https://docs.google.com/document/d/16__df1B_b0lZwcZA8qnCQnBlTvdqoWebviwiP2rDIp0/edit?usp=sharing.

e) Critères secondaires de jugement :

L'étude POPVIH65 a permis d'estimer la proportion de personnes âgées diagnostiquées comme étant séropositives (avec une ALD pour le VIH) et traitées par antirétroviraux. Ainsi, le gap entre diagnostic et traitement a pu être quantifié.

Cette étude a également observé les thérapies antirétrovirales chez la personne âgée VIH par l'identification de la première thérapie délivrée en 2016 (cf. codage SAS). Les thérapies ont été catégorisées selon le nombre d'ARV délivrés : mono, bi, tri et multithérapie. Les classes d'ARV ont ensuite été identifiées.

Les IMM ont été identifiées et regroupées par catégories d'ARV concernées. Les 10 plus fréquentes ont été exposées avec le détail du mécanisme et le risque encouru.

Les facteurs de risques associés à la survenue d'une IMM ont été recherchés parmi les caractéristiques suivantes : genre, âge, nombre de médicaments délivrés en 2016 (ARV et non ARV), nombre de pathologies concomitantes, nature des pathologies concomitantes, durée d'infection par le VIH, aire géographique de résidence et type de thérapie antirétrovirale.

Enfin, nous avons estimé le coût moyen annuel d'un patient infecté par le VIH en additionnant les prix de tous les actes de soins remboursés par l'Assurance Maladie pendant une année.

f) Analyse statistique :

Les caractéristiques de la population à l'étude ont été décrites comme suit : nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives et moyenne (± Ecart-type) ou médiane [InterQuartile Range] pour les variables quantitatives. Nous avons utilisé le test exact de Fisher, du chi-deux, de Student ou de Wilcoxon pour comparer les groupes avec/sans IMM.

L'incidence annuelle cumulée des IMM a été calculée avec le patient comme unité statistique et son intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Nous avons ensuite utilisé un modèle de régression logistique multivariée pour identifier indépendamment les facteurs de risques liés à la présence d'IMM.

Les IMM ayant lieu préférentiellement chez des patients avec de nombreuses comorbidités (inévitablement associées à une polymédication) ; la comparaison directe des coûts de santé selon le profil IMM peut donc être biaisée. Afin d'éviter ce biais, nous avons réalisé un score de propension pour apparier les patients ayant au moins une IMM avec ceux n'ayant pas eu d'IMM en 2016. Ainsi, 2 groupes d'effectif identique ont été créés et chaque patient ayant une IMM a été apparié avec un patient aux caractéristiques semblables mais n'ayant pas d'IMM. Les caractéristiques de la sous-cohorte alors obtenue ont été comparées grâce à la différence standardisée. Une différence standardisée inférieure à 10% indique que la différence entre les 2 groupes n'est pas significative. Enfin, nous avons utilisé un modèle d'Equations Estimations Généralisées (GEE) pour comparer les coûts associés aux IMM.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel d'analyse statistique et de programmation SAS© version 9.4.

g) Calendrier de l'étude :

La *Figure 5* reprend la chronologie de l'étude POPVIH65 avec les principales étapes de l'analyse.

Mars 2016	Rédaction du protocole
Avril 2016 - Avril 2017	Approbations par les autorités compétentes (CNIL, CPP, Institut des données de santé)
Juillet 2017	Réception de l'extraction du SNIIRAM : Sujets > 65 ans affiliés au régime général ayant une ALD VIH n°7 (Déficit immunitaire grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le VIH) ou traités par ARV en 2016. => Problèmes : l'extraction contenait des patients sous ARV mais non infectés par le VIH mais par une hépatite virale + impossible d'estimer la part des sujets VIH non traités.
Octobre 2017	Nouvelle demande d'extraction : Sujets > 65 ans affiliés au régime général ayant une ALD n°7 (Déficit immunitaire grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le VIH).
Octobre 2017	Manipulation des tables extraites pour : - Exclure les patients > 65 ans toujours présents dans les fichiers SNIIRAM mais décédés avant le 01/01/2016 - Exclure les patients ayant une ALD n°7 inscrite pour la première fois dans les fichiers du SNIIRAM après le 31/12/2016 - Exclure les patients ayant une ALD n°7 mais non infectés par le VIH (cf. Déficit immunitaire grave nécessitant un traitement prolongé)
Octobre – Décembre 2017	Manipulation des tables extraites pour débuter l'analyse : 1 = Allégement des tables (à l'origine, plusieurs millions de lignes et plusieurs centaines de colonnes pour les plus lourdes) 2 = Fusion des tables contenant des médicaments (pharmacie d'officine, rétrocession et médicaments en sus de la T2A en hospitalisation) grâce à plusieurs variables de jointure 3 = Identification de la première combinaison d'ARV délivrée en 2016 pour chaque patient 4 = Identification des IMM à partir de notre référentiel 5 = Création d'une table regroupant les caractéristiques des patients : âge, sexe, lieu de résidence, durée de l'ALD, nombre d'ARV différents pris pendant l'année, nombre de médicaments concomitants (hors ARV) différents pris pendant l'année, pathologies concomitantes (hors infection par le VIH), nombre d'IMM. 6 = Analyse statistique pour identifier les facteurs influençant la mise sous traitement ARV et le risque d'IM. 7 = Analyse des coûts associés
Janvier – Avril 2018	Analyse des résultats, rédaction d'un article présentant les résultats du critère principal de jugement et rédaction d'un abstract pour exposer les résultats du critère secondaire
Juin 2018	Présentation orale de l'abstract n°246 : « Gap between HIV diagnosis and prescribed ART among 11,450 PLHIV aged > 65 : A nationwide population-based study in France » au congrès international Adherence 2018 à Miami
2018	Soumission de l'article

Figure 5. Schéma détaillant le calendrier dé l'étude POPVIH65

IV. Résultats :

1. Description de la population à l'étude :

a) Introduction :

La cohorte POPVIH65 constituée à partir de l'extraction SNIIRAM représentait 9 076 patients soit 63% des patients de l'extraction initiale. La *Figure 6* représente le flux des patients à partir de l'extraction du SNIIRAM jusqu'à la cohorte finale de l'étude POPVIH65 et explique les différents critères d'exclusion pour obtenir la cohorte.

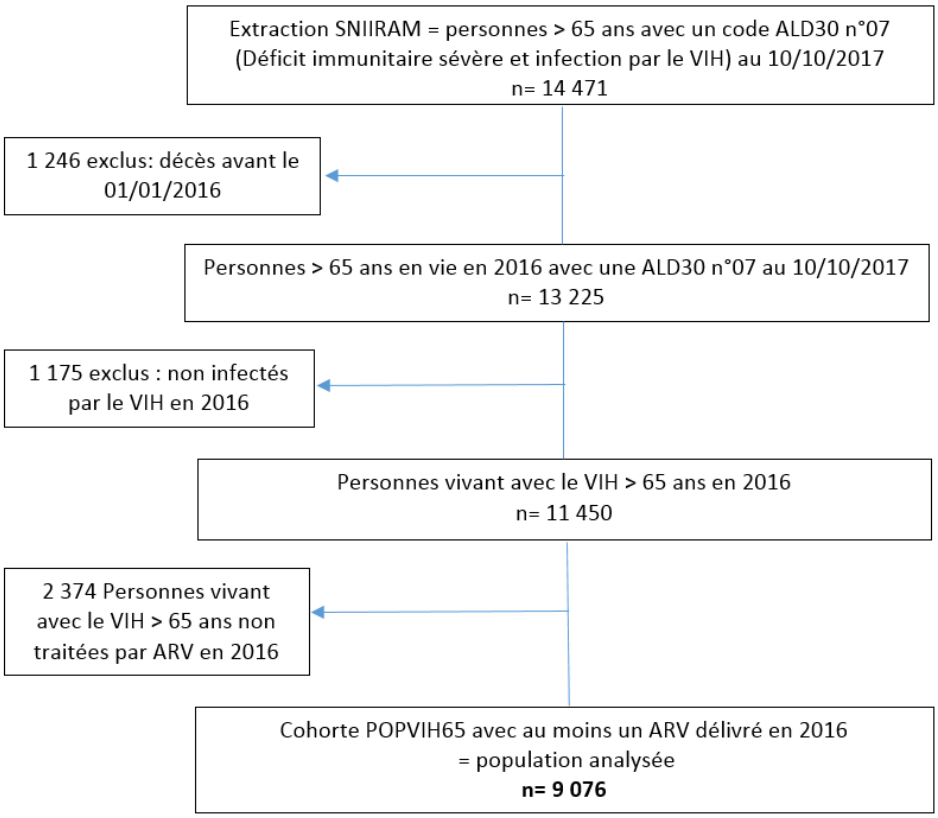


Figure 6. Flowchart à partir de l'extraction des données SNIIRAM jusqu'à la cohorte POPVIH65

Selon la plus récente estimation (2013) du Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH de l'ANRS et du CNS la prévalence de l'infection par le VIH en France est de 153 400 (IC à 95 %, [150 300 – 156 200]) personnes vivant le VIH (1). Notre cohorte représente donc 7,5% de la population totale séropositive française. Ainsi, une personne atteinte du VIH sur 13 avait plus de 65 ans en 2016.

b) Gap entre sujets diagnostiqués/traités :

En 2016, seulement 80% (9 076/11 450) des sujets âgés français ayant une ALD pour le VIH, donc diagnostiqués, ont reçu un traitement antirétroviral. La plupart des patients diagnostiqués séropositifs ne recevant pas d'ARV sont consommateurs d'autres médicaments et sont par conséquent traités pour d'autres pathologies. La répartition des personnes infectées par le VIH non traitées est détaillée dans la *Figure 7.*

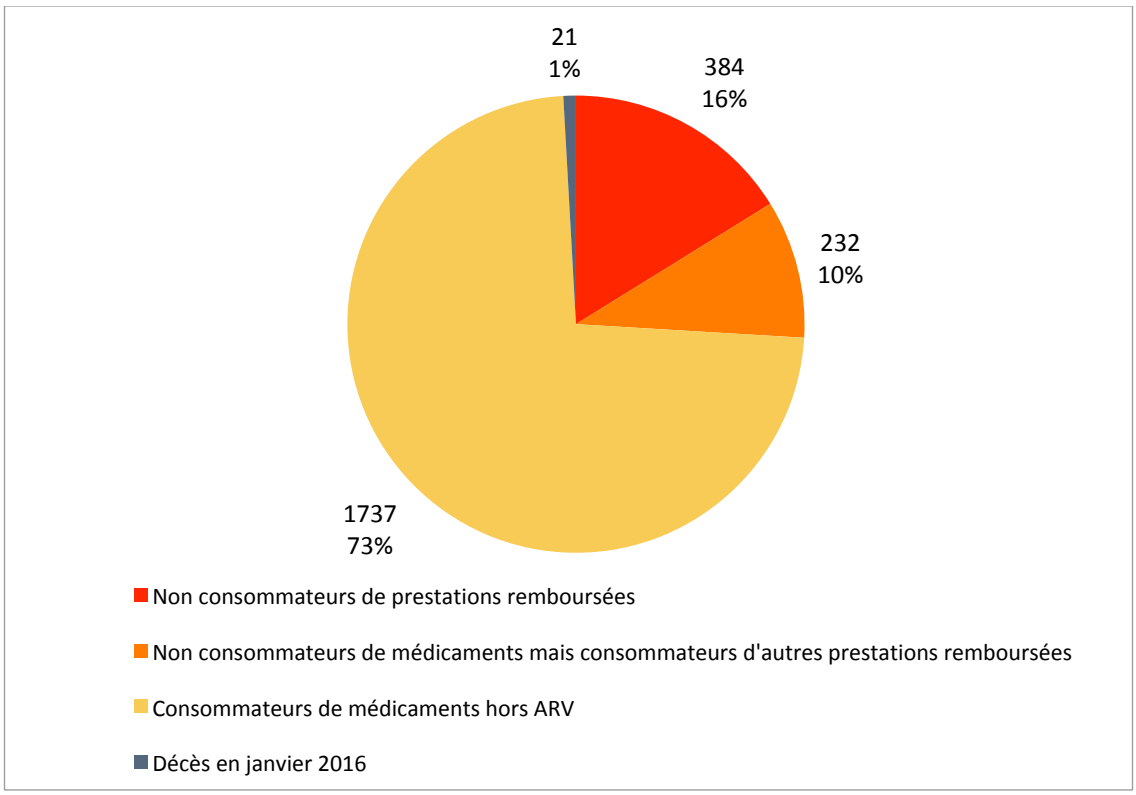


Figure 7. Répartition des personnes âgées infectées par le VIH non traitées par antirétroviraux en 2016

Une analyse multivariée ajustée sur l'aire géographique de résidence, le nombre de traitements concomitants et le nombre de comorbidités a permis d'identifier les facteurs de risque associés au fait de ne pas être sous traitement antirétroviral :

- Etre de sexe féminin : Odds Ratio (OR), 4,0, intervalle de confiance à 95% [3,7-4,5] versus le genre masculin,
- Avoir eu un diagnostic de séropositivité récent : OR, 9,9, IC95% [7,3-13,4] pour les sujets diagnostiqués en 2016 ; OR, 3,1, IC95% [2,6-3,6] pour un diagnostic datant de 1 mois à 10 ans ; OR 2,1, IC95% [1,8-2,5] pour un diagnostic datant de 11 à 20 ans ; versus les personnes diagnostiquées depuis plus de 20 ans (utilisées comme référence),
- Etre atteint de la maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence : OR, 2,5, IC95% [1,6-4,0].

Ce travail sur l'écart entre les personnes diagnostiquées et traitées a fait l'objet d'un abstract présenté oralement lors de la « Late Breaker Session » à la conférence Adherence 2018 le 10 juin 2018 à Miami (voir Annexe C).

c) Caractéristiques de la cohorte POPVIH65 :

D'après l'extraction SNIIRAM, 9 076 sujets constituaient donc la cohorte POPVIH65 et remplissaient les critères d'inclusion de l'étude POPVIH65. Elle était composée d'une grande majorité d'hommes (6 834, 75%) avec une moyenne d'âge de 71,3 ans (± 4,9). La durée médiane de l'infection par le VIH était de 16,2 ans (IQR : [9,5-20,3]). Le nombre médian de médicaments différents (hors ARV) pris en 2016 était de 14 (IQR : [9-21]) avec en médiane 2 (IQR : [1-3]) pathologies concomitantes (hors VIH). En effet, plus d'un patient sur 2 étaient atteints d'une pathologie cardiovasculaire et 44% de la population à l'étude présentait une dyslipidémie. En ce qui concerne la répartition géographique de la cohorte, plus de la moitié des patients résidaient dans 3 régions de France : Ile-De-France, Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Un descriptif détaillé de la population selon leur statut d'IMM est présenté dans le *Tableau D.*

Tableau D. Caractéristiques de la cohorte POPVIH65

Caractéristiques	Cohorte POPVIH65 (n=9 076)	Patients sans IMM (n = 7 547)	Patients avec au moins une IMM (n= 1 529)	*p value*
Sexe masculin, n (%)	6 834 (75%)	5 704 (76%)	1 130 (74%)	0,172
Age, moyenne ± EC, année	71,3 ± 4,9	71,3 ± 4,9	71,1 ± 4,9	0,295
Durée de l'infection*, médiane [IQR], année	16,2 [9,5-20,3]	16,1 [9,5-20,2]	16,6 [9,3-20,9]	0,158
Diagnostic en 2016, n (%)	135 (1%)	117 (1%)	18 (1%)	<0,001
1 mois - 10 ans, n (%)	2 272 (25%)	1 880 (25%)	392 (26%)	
11 - 20 ans, n (%)	4 246 (47%)	3 605 (48%)	641 (42%)	
> 20 ans, n (%)	2 423 (27%)	1 945 (26%)	478 (31%)	
Répartition geographique, n (%)				0,085
Ile-De-France	3 070 (34%)	2 531 (34%)	539 (35%)	
Occitanie et PACA	1 777 (20%)	1 508 (20%)	269 (18%)	
Autres régions	4 229 (46%)	3 508 (46%)	721 (47%)	
Médicaments concomitants†, médiane [IQR]	14 (9-21)	13 [8-19]	19[13-26]	< 0,001
Pathologies concomitantes§, médiane [IQR]	2 (1-3)	2 [1-3]	3 [1-4]	< 0,001
Principales pathologies concomitantes, n (%)				
Pathologies cardiovasculaires	5 838 (64%)	4 795 (64%)	1 043 (68%)	<0,001
Dyslipidémie	3 994 (44%)	3 292 (44%)	702 (46%)	0,100
Anxiété et troubles du sommeil	1 935 (21%)	1 519 (20%)	416 (27%)	<0,001
Diabète	1 728 (19%)	1 391 (18%)	337 (22%)	0,001
Cancer	1 144 (13%)	950 (13%)	194 (13%)	0,914
Médicaments ARV, médiane [IQR]	3 [3-4]	3 [3-4]	4 [3-5]	<0,001
Classes des ARV, n (%)				
INTI	7 868 (87%)	6 678 (89%)	1 190 (78%)	<0,001
INNTI	4 443 (49%)	3 819 (51%)	624 (41%)	<0,001
IP	3 125 (34%)	2 030 (27%)	1 095 (72%)	<0,001
IP-Boosté	2 874 (32%)	1 923 (25%)	951 (62%)	<0,001
INI	4 316 (48%)	3 661 (49%)	655 (43%)	<0,001
Inhibiteurs du CCR5	213 (2%)	177 (2%)	36 (2%)	0,983

Abréviations : IMM, Interaction Médicamenteuse Majeure ; ARV, Antirétroviraux ; EC, Ecart-type; IQR, InterQuartile Range ; PACA, Provence-Alpes-Côte-D'azur ; INTI, Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse ; INNTI, Inhibiteurs Non Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse ; IP, Inhibiteurs de protéases ; INI, Inhibiteurs de l'Intégrase

* Durée d'infection par le VIH estimée à partir de la date d'entrée en affection longue durée exonérante pour le VIH

† Nombre total de médicaments concomitants différents (non ARV) délivrés en 2016

§Nombre total de pathologies concomitantes (hors VIH). Pour plus de détails sur la détermination des pathologies concomitantes, voir annexe B.

Au total, près de 83% (7 937/9 076) des patients de la cohorte ont pris plus de 5 médicaments concomitants différents, en plus de leur thérapie antirétrovirale dans l'année 2016. Seulement 1% (98/9 076) des patients étaient exclusivement traités par des antirétroviraux. Concernant les comorbidités associées, environ 42% (3 820/9 076) des patients de la cohorte avaient au moins 3 comorbidités, en plus de l'infection par le VIH contre à peine 15% (1 249/9 076) de patients ayant l'infection par le VIH comme seule maladie chronique.

Les antirétroviraux faisant partie des quelques rares médicaments disponibles en double circuit ; c'est-à-dire, à la fois en officine et rétrocédables par la pharmacie à usage intérieur ; il est intéressant d'étudier leur mode de délivrance. Ainsi, 70% des patients récupèrent leur thérapie antirétrovirale uniquement en pharmacie d'officine, 22% uniquement à la pharmacie hospitalière et 8% utilisent le double circuit. Cet accès en double circuit a été instauré pour faciliter l'accès des antirétroviraux aux patients et permettre une plus grande discrétion pour ainsi limiter la stigmatisation des personnes infectées par le VIH.

d) Type de thérapie antirétrovirale :

En identifiant la première combinaison de traitements ARV délivrés en 2016, nous avons pu décrire le type de thérapie pour chaque patient de la cohorte. Ainsi, les traitements ARV sont répartis comme suit :

- Monothérapie antirétrovirale (3%) constituée majoritairement d'un inhibiteur de protéase boostée (darunavir/lopinavir/atazanavir + ritonavir)
- Bithérapie antirétrovirale (11%) le plus souvent à base d'inhibiteur d'intégrase (raltégravir, dolutégravir) associé à un inhibiteur de protéase (darunavir) ou un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse (rilpivirine, étravirine)

- Trithérapie et plus (86%) dont :
    - 78% de trithérapies constituées par :
        - Un « *backbone »* de 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse :
            - Abacavir + lamivudine : 42%
            - Emtricitabine + ténofovir : 53 %
            - Autres combinaisons : 5%
        - Un troisième agent :
            - Inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse : 47%
            - Raltégravir ou dolutégravir : 27%
            - Agent boosté (inhibiteur de protéase boosté par ritonavir ou elvitégravir en association ou le cobicistat) : 24%
            - Autres (inhibiteur de protéase non boosté ou inhibiteur du CCR5) : 2%
    - 22% de thérapies associant 4 antirétroviraux ou plus.

Il y a donc une grande hétérogénéité de prescription chez le sujet âgé infecté par le VIH avec pas moins de 557 combinaisons différentes de traitements identifiées. Ce descriptif est une photographie et ne prend pas en compte l'évolution des prescriptions pendant l'année 2016 avec les éventuels changements de traitement («*switch*»).

2. Analyse des IMM :

L'incidence annuelle cumulée était de 1 529/9 076 patients avec au moins une IMM en 2016 soit 16,8% de la population étudiée (IC95%, [16,1-17,6]). Au total, 2 772 IMM ont été identifiées avec 161 combinaisons différentes. La plupart des IMM concernait des interactions entre ARV et traitements concomitants : 2 534 (91%). L'incidence pour 100 personnes-années des IMM par rapport à la classe pharmacologique de l'antirétroviral délivré est présentée dans la *Figure 8.*

On constate ici que le nombre d'IMM par molécule varie fortement. Les inhibiteurs d'intégrase et notamment le dolutégravir et l'elvitégravir interagissent beaucoup moins que les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse. Les inhibiteurs de protéases sont quant à eux responsables de nombreuses interactions. Par exemple, l'atazanavir est responsable d'IMM chez plus de 2/3 des patients.

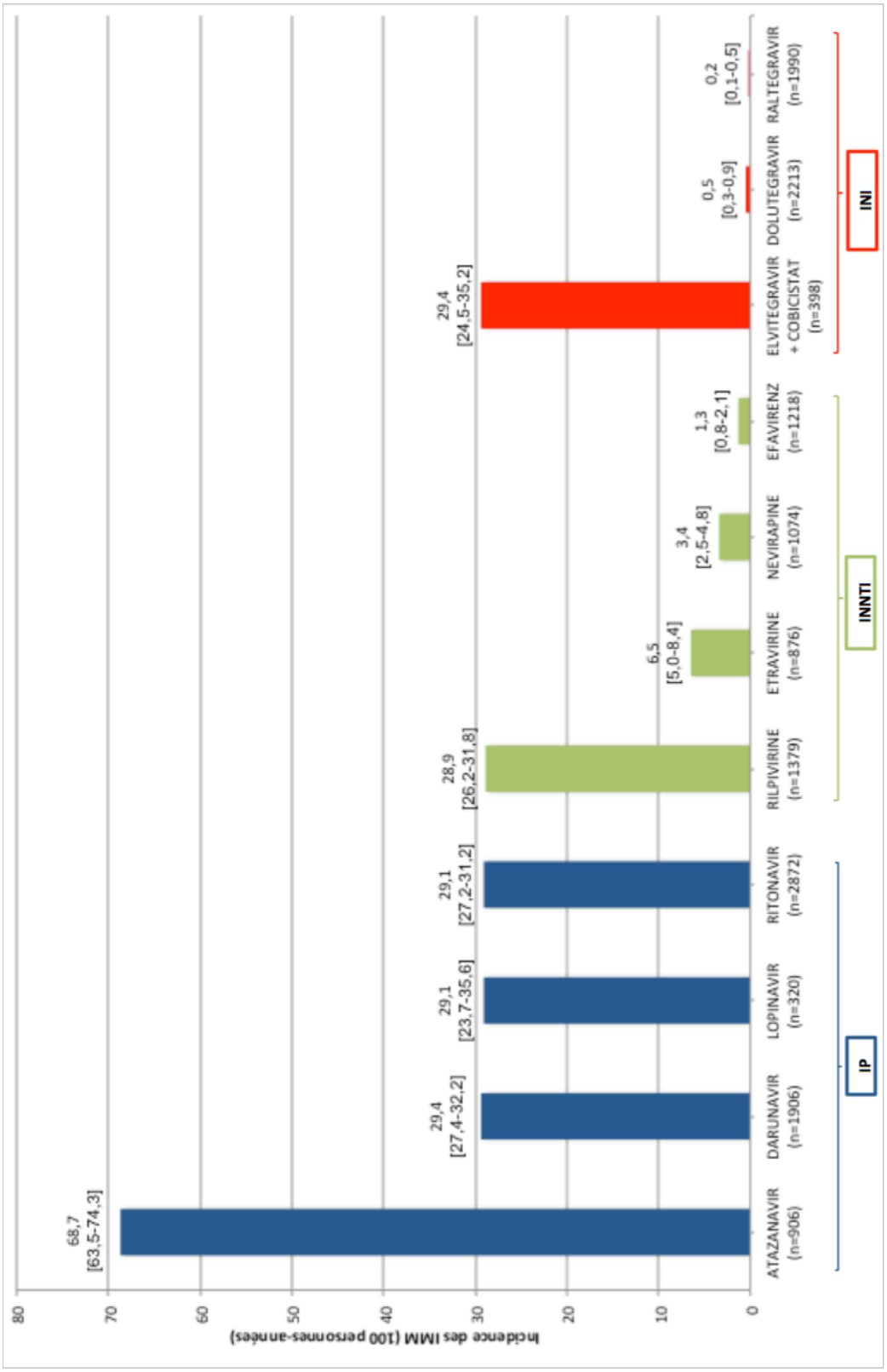


Figure 8. Incidence pour 100 personnes-années des IMM selon la classe pharmacologique de l'antirétroviral délivré

Nous avons également étudié les combinaisons de médicaments délivrés responsables d'IMM. Ainsi, les IMM les plus fréquentes identifiées dans la cohorte, leurs mécanismes d'interaction et potentiels risques encourus (d'après le site internet de l'Université de Liverpool) sont :

- 739 IMM (29%) avec les IP boostés qui, en inhibant le CYP3A4, diminuent le métabolisme des glucocorticoïdes inhalés (fluticasone, budésonide, mométasone et triamcinolone). Il en résulte donc une augmentation de la concentration des glucocorticoïdes à l'origine d'une augmentation de leur toxicité (Syndrome de Cushing, insuffisance surrénalienne),
- 676 IMM (27%) entre Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) et IP-boostés et INNTI car les IPP diminuent l'absorption intestinale des ARV en modifiant le pH gastrique conduisant à des concentrations d'ARV sous-thérapeutiques et donc une possible inefficacité du traitement antirétroviral,
- 285 IMM (11%) entre les IP boostés et la lercanidipine par inhibition du CYP3A4 entrainant une augmentation de la concentration en lercanidipine à l'origine d'une augmentation de sa toxicité (hypotension, troubles du rythme cardiaque),
- 233 IMM (9%) entre les IP boostés et l'alfuzosine par inhibition du CYP3A4 entrainant une augmentation de la concentration en alfuzosine à l'origine d'une potentielle sévère hypotension,
- 136 IMM (5%) entre les IP boostés et la dompéridone par inhibition du CYP3A4 entrainant une augmentation de la concentration en dompéridone à l'origine d'une augmentation de sa toxicité (troubles cardiaques avec allongement de l'intervalle QT),
- 82 IMM (3%) entre les IP boostés et l'amiodarone par inhibition du CYP3A4 entrainant une augmentation de la concentration en amiodarone à l'origine d'une augmentation de sa toxicité (troubles cardiaques avec allongement de l'intervalle QT),

- 79 IMM (3%) entre les IP boostés et la simvastatine par inhibition du CYP3A4 entrainant une augmentation de la concentration en simvastatine à l'origine d'une augmentation de sa toxicité (rhabdomyolyse),
- 68 IMM (3%) entre les IP boostés et les anticoagulants oraux directs (AOD : apixaban, dabigatran, rivaroxaban) par inhibition du CYP3A4 entrainant une augmentation de la concentration en AOD à l'origine d'une augmentation de leur toxicité (risque d'hémorragie),
- les 236 IMM restantes (10%) concernent diverses autres substances actives.

Enfin, grâce à une analyse multivariée nous avons pu déterminer les facteurs de risque de survenue d'une IMM. Les résultats sont présentés dans *Tableau E* ci-dessous :

Tableau E. Analyse multivariée identifiant les facteurs de risque d'occurrence d'une IMM dans la cohorte (n= 9 076)

Caractéristiques	Odds Ratio [IC 95%]	p value
Age, pour une augmentation de 10 ans	0,87 [0,76-0,98]	0,02
Nombre de médicaments ARV	1,35 [1,24-1,47]	< 0,0001
Nombre de médicaments concomitants (non-ARV)	1,07 [1,06-1,07]	< 0,0001
Pathologie pulmonaire chronique obstructive	1,67 [1,36-2,05]	< 0,0001
Thérapie antirétrovirale		
2 INTI + 1 INNTI (n= 2 624)	1	-
2 INTI + raltégravir ou dolutégravir (n= 1 512)	0,020 [0,005-0,050]	< 0,0001
2 INTI + 1 troisième agent boosté (n=1 271)	4,12 [3,34-5,10]	< 0,0001
Thérapie antirétrovirale non conventionnelle (n= 1 485)	3,58 [2,94-4,37]	< 0,0001
Thérapie antirétrovirale irrégulière (n= 2 184)	2,41 [1,88-3,09]	< 0,0001

Abréviations: ARV, Antirétroviraux; INTI, Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse; INNTI, Inhibiteurs Non Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse; IC95%, Intervalle de confiance à 95%

Ainsi, comme attendu, le nombre de médicaments antirétroviraux et de traitements concomitants augmentent le risque de survenue d'IMM. De plus, les personnes atteintes d'une pathologie pulmonaire chronique obstructive ont plus de risque d'avoir une IMM. Ceci est probablement dû au traitement par glucocorticoïdes inhalés associés à ce type de pathologie pour lesquels nous avons identifié précédemment un fort taux d'IMM notamment avec les IP boostés. L'utilisation d'un troisième agent boosté, les thérapies non conventionnelles (autres que les 3 trithérapies mentionnées dans le *Tableau D*) et irrégulières (avec de nombreux switch ou arrêts) augmentent elles aussi le risque d'IMM par rapport à une trithérapie à base de 2 agents nucléotidiques associés à un agent non nucléotidique. En revanche, l'utilisation d'une trithérapie à base de 2 agents nucléotidiques associés au raltégravir ou au dolutégravir est un facteur protecteur contre la survenue d'IMM par rapport à la trithérapie définie comme référence (2 INTI + 1 INNTI) pour l'analyse multivariée.

3. Analyse des coûts :

La base de données SNIIRAM contient tous les actes de soins remboursés et leur coût associé. Ainsi, nous avons pu calculer le coût annuel moyen d'un patient âgé séropositif sous traitement antirétroviral : 13 942€ (± Ecart-type : 11 340€). Le calcul a également été fait selon le statut de survenue d'IMM :

- 16 340€ (± 15 515€) pour les patients ayant au moins une IMM en 2016
- 13 444€ (± 10 222€) pour les patients sans IMM en 2016

La différence brute, non ajustée, entre ces 2 sous-populations, attribuable aux IMM est de 2 954€ par patient ($p < 0,0001$). Afin d'éliminer le biais de la comparaison directe des coûts (les IMM ayant lieu préférentiellement chez des patients avec de nombreuses comorbidités inévitablement associées à une polymédication), nous avons réalisé un score de propension pour apparier les patients ayant au moins une IMM avec ceux n'ayant pas eu d'IMM en 2016. Ainsi, 2 groupes d'effectif identique ont été créés. Leurs caractéristiques sont présentées dans le *Tableau F.*

Comme attendu, les caractéristiques des 2 sous-populations (n = 1 529) après le score de propension sont identiques : la différence standardisée est inférieure à 0,1 pour le sexe ratio, l'âge, la durée d'infection par le VIH, la répartition géographique, le nombre d'hospitalisations et le nombre de pathologies concomitantes.

Tableau F. Caractéristiques de la sous-cohorte après score de propension (n = 3 058 patients divisés en 2 sous-groupes d'effectif identique)

Caractéristiques	Patients sans IMM (n = 1,529)	Patients avec au moins une IMM (n= 1,529)	*Différence standardisée (%)*
Sexe masculin, n (%)	1 142 (75%)	1 130 (74%)	1,8
Age, moyenne ± EC, année	71,5 ± 5,1	71,1 ± 4,9	8,0
Durée de l'infection*, médiane [IQR], année	16,2 [9,6-20,3]	16.3 [9,9-20,9]	2,8
Diagnostic en 2016, n (%)	29 (2%)	18 (1%)	5,9
1 mois - 10 ans, n (%)	369 (24%)	392 (26%)	3,5
11 - 20 ans, n (%)	714 (47%)	641 (42%)	9,6
> 20 ans, n (%)	417 (27%)	478 (31%)	8,8
Répartition géographique, n (%)			
Ile-De-France	536 (35%)	539 (35%)	0,4
Occitanie et PACA	274 (18%)	269 (18%)	0,9
Autres régions	719 (47%)	721 (47%)	0,3
Pathologies concomitantes§, médiane [IQR]	3 [1-4]	3 [1-4]	1,8
Principales pathologies concomitantes, n (%)			
Pathologies cardiovasculaires	1 068 (70%)	1 043 (68%)	3,5
Dyslipidémie	708 (46%)	702 (46%)	0,8
Anxiété et troubles du sommeil	435 (28%)	416 (27%)	2,8
Diabète	334 (22%)	337 (22%)	0,5
Cancer	198 (12%)	194 (13%)	1,0
Hospitalisations, médiane [IQR]	3 [0-8]	3 [1-9]	8,8

Abréviations : IMM, Interaction Médicamenteuse Majeure; ARV, Antirétroviraux; EC, Ecart-type; IQR, InterQuartile Range; PACA, Provence-Alpes-Côte-d'Azur

* Durée d'infection par le VIH estimée à partir de la date d'entrée en affection longue durée exonérante pour le VIH

§Nombre total de pathologies concomitantes (hors VIH). Pour plus de détails sur la détermination des pathologies concomitantes, voir Annexe B.

A partir de ces sous-populations du score de propension et grâce à un modèle d'Equations Estimations Généralisées (GEE) nous pouvons affirmer que, comparé à celui des patients chez lesquels aucune IMM n'a été identifiée en 2016, le coût annuel associé aux IMM identifiées était de 2 232€ supplémentaire par patient. Ce surcoût représente une augmentation de 16% par rapport au coût annuel moyen de prise en charge d'un patient séropositif de plus de 65 ans.

V. Discussion :

1. Description de la population :

a) Gap entre sujets diagnostiqués/traités :

La cascade de soins des patients séropositifs a été décrite pour la première fois par Gardner et al (34) en 2011 et est présentée dans la *Figure 9.*

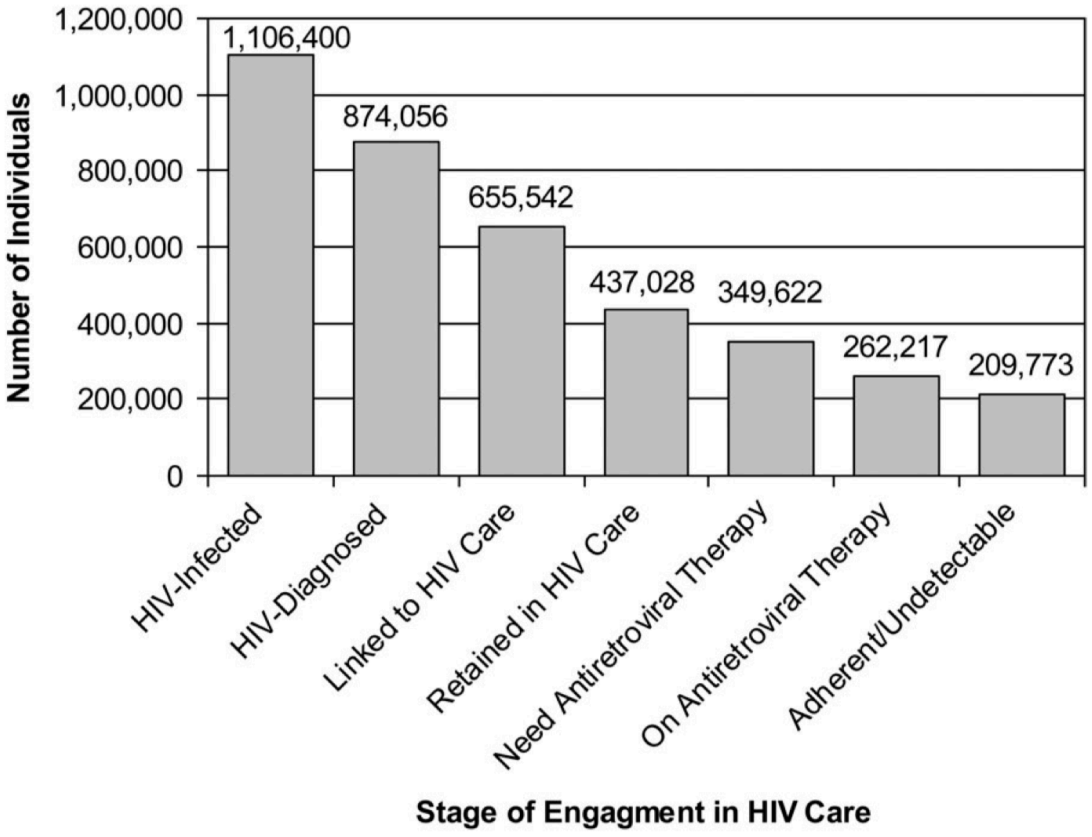


Figure 9. Cascade de soins des personnes infectées par le VIH aux USA selon Gardner et al., CID 2011

Ainsi, sur les 874 056 patients aux Etats-Unis pour lesquels l'infection par le VIH a été diagnostiquée, seulement 262 217 étaient sous traitement antirétroviral ce qui équivaut à 70% de patients séropositifs non traités. Cette estimation est donc plus de 3 fois supérieure à notre résultat. D'après notre extraction SNIIRAM, 1 patient sur 5 n'a pas reçu de thérapie antirétrovirale en 2016 (soit 21%). Cet écart peut s'expliquer par le changement des recommandations en matière de traitement des patients VIH : en 2011, le recours au traitement était fondé sur le taux de cellules CD4 alors qu'aujourd'hui tous les patients doivent être placés sous traitement antirétroviral. D'ailleurs, dans la même publication, Gardner et al. ont estimé que sur les 874 056 patients diagnostiqués, seulement 67% étaient éligibles à la thérapie antirétrovirale selon leur taux de cellules CD4. D'autre part, cette étude s'intéressait à toute la population VIH contrairement à la nôtre qui s'est focalisée sur les patients les plus âgés. Enfin, le système de soin américain est très différent du système français. Ainsi, de nombreux patients américains n'ont pas les ressources financières suffisantes pour assurer leur propre prise en charge contrairement aux patients français pour qui les traitements du VIH sont entièrement remboursés.

Nos résultats sont donc étonnants pour un pays offrant la gratuité d'accès aux thérapies antirétrovirales. Quelles pourraient donc être les raisons de cet écart entre les patients diagnostiqués et traités ? Premièrement, une trithérapie antirétrovirale peut être perçue comme un fardeau supplémentaire chez des patients déjà polymédiqués. En effet, les sujets âgés ont plus de comorbidités que les sujets plus jeunes et cela est davantage le cas pour les patients âgés séropositifs (35). Cette multi-morbidité est notamment responsable de leur polymédication. Le risque de toxicité des traitements antirétroviraux peut également encourager les patients à arrêter leur traitement. De plus, ces patients âgés peuvent ne percevoir qu'un faible bénéfice pour les traitements antirétroviraux et plus particulièrement les patients très âgés, en fin de vie. Enfin, la stigmatisation associée à la délivrance de leur traitement antirétroviral peut également jouer sur ce gap entre les patients diagnostiqués et traités.

b) Caractéristiques de la cohorte POPVIH65 :

A ce jour, la population âgée séropositive fait rarement l'objet d'études approfondies dans la littérature médicale de par sa spécificité et son émergence récente. En effet, l'âge avancé (> 65 ans) est un des critères d'exclusion fréquemment rencontré dans les essais cliniques (36). Nous avons donc parfois pris comme référence les données de la population totale séropositive, tout âge confondu, disponibles plus aisément.

Le sexe ratio et la répartition géographique caractérisant notre cohorte sont en accord avec les données épidémiologiques de la population totale séropositive française (2). C'est donc sans surprise que nous retrouvons l'infection par le VIH prédominante chez l'homme, en région parisienne et dans le Sud Est de la France. En revanche, plusieurs données communément présentées et analysées dans la littérature sont manquantes dans notre étude. En effet, la base de données du SNIIRAM ne fournit aucune information clinique telle que le taux de cellules CD4 ou d'ARN viral. De plus nous n'avons également pas la possibilité d'étudier le mode de transmission de l'infection.

Par ailleurs, certaines caractéristiques dépendent de l'âge de la population étudiée. C'est notamment le cas pour l'analyse des comorbidités et de la polymédication. Une étude française (37) et la cohorte italienne GEPPO (*GEriatric Patients living with HIV/AIDS: a Prospective multidisciplinary cOhorte*) (14,18) ont étudié ces caractéristiques respectivement chez les patients séropositifs de plus de 50 ans et chez les plus de 65 ans. Leurs conclusions sont similaires et viennent appuyer nos résultats. En effet, ils rapportent des taux élevés de polymédication et de multimorbidité.

La polymédication, bien souvent liée à une multimorbidité, est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses augmentant le taux d'hospitalisation et la mortalité (38,39). L'utilisation d'outils tels que les critères de Beers, l'IPET (« *Improving Prescribing in the Elderly Tool* ») et les critères

STOPP-START (S*creening Tool of Older People's Prescriptions - Screening Tool to Alert to Right Treatment* ») pour réduire la polymédication et les prescriptions superflues chez le sujet âgé est très répandue en gériatrie et devrait s'étendre au domaine de l'infection par le VIH (40–43).

c) Type de thérapie antirétrovirale :

Les traitements antirétroviraux de la population âgée séropositive sont très hétérogènes avec plus de 500 combinaisons différentes d'antirétroviraux identifiées. En outre, plus d'un tiers des patients ont une prescription d'antirétroviraux qui ne respecte pas les recommandations officielles (trithérapie d'ARV).

Ces résultats sont en accord avec ceux de la cohorte GEPPO qui a également décrit le traitement antirétroviral chez la personne âgée séropositive (18) :

- 66% des patients étaient sous trithérapie (vs 67% dans la cohorte POPVIH65),
- 25% (vs 11%) sous bithérapie,
- 7% (vs 3%) sous monothérapie,
- 2% (vs 19%) sous thérapie multiple (plus de 3 antirétroviraux).

Malgré une répartition légèrement différente, la conclusion est identique, la prévalence des thérapies non-conventionnelles, est très élevée chez le sujet âgé infecté par le VIH.

Par ailleurs aucune recommandation spécifique d'utilisation des antirétroviraux chez les patients âgés infectés par le VIH n'est disponible à l'heure actuelle.

2. Analyse et coût des IMM :

L'incidence annuelle de survenue des IMM en 2016 est très élevée : 16,8% de patients séropositifs de plus de 65 ans sont concernés. Dans la littérature, le taux d'interactions de niveau contre-indiqué s'étend de 1 à 15%, tout âge confondu (19,20,35,44–49) et de 5 à 6,6% dans 2 études focalisées sur la population âgée séropositive (respectivement chez les plus de 65 ans et chez les plus de 50 ans) (20,47). Ces études transversales reportent toutes des prévalences ponctuelles. Les interférences entre les prescriptions étaient donc beaucoup plus faibles que notre étude sur 12 mois. De plus, ces études ont été, pour la plupart, conduites dans un seul site et sont donc plus dépendantes des habitudes de prescription des professionnels de santé du site. Par ailleurs, nous nous attendions à une incidence d'interaction plus élevée au vu de l'âge de la population à l'étude et à la polymédication associée. A l'inverse du résultat hypothésé, 2 autres études ont rapporté un taux d'interaction plus élevé : 27 et 41% mais elles avaient une définition des IMM différente de la nôtre, beaucoup plus large (50,51).

D'après les précédentes études, les interactions médicamenteuses les plus fréquemment rapportées avec les thérapies antirétrovirales impliquaient les glucocorticoïdes inhalés, les inhibiteurs de la pompe à protons, les statines, les benzodiazépines, les antidépresseurs, les antipsychotiques et les médicaments traitant les dysfonctionnements érectiles (19,35,44–49,51). Notre étude révèle des résultats semblables mis à part pour les benzodiazépines et les médicaments des troubles de l'érection. En France, les médicaments contre les troubles érectiles ne sont pas remboursés par l'Assurance Maladie et donc ne figure pas dans l'extraction SNIIRAM. D'autre part, l'association médicaments antirétroviraux et benzodiazépines, antidépresseurs ou antipsychotiques n'est pas identifiée comme IMM dans notre référentiel, le site des interactions médicamenteuses de Liverpool (21).

L'IMM la plus fréquente identifiée dans la cohorte est l'association des inhibiteurs de protéases boostés avec les glucocorticoïdes inhalés. Par exemple, la co-administration de fluticasone en spray nasal (utilisé en cas de rhinite allergique (52)) avec le ritonavir augmente l'AUC (*Area Under the Curve*) d'environ 350 fois (53). Cela correspond à une augmentation de la biodisponibilité du glucocorticoïde par un ralentissement de sa métabolisation par les CYP3A4. L'association de ces 2 médicaments doit donc être évitée puisqu'elle expose le patient à une toxicité accrue des glucocorticoïdes. Une diminution des doses de glucocorticoïdes ou un changement de prescription pour un glucocorticoïde non substrat des CYP3A4 (beclométhasone par exemple) doit être envisagé.

La seconde IMM la plus fréquente est l'association entre les inhibiteurs de protéases boostés ou les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse avec les IPP. Par exemple, le lansoprazole diminue l'AUC de l'atazanavir de 94%, exposant le patient à un risque d'inefficacité de la thérapie antirétrovirale (54). Ainsi, si l'association est jugée inévitable, il est recommandé d'augmenter la dose d'atazanavir et de renforcer la surveillance du traitement d'après le RCP de l'IPP (55). Néanmoins, la prescription inappropriée d'IPP constitue un véritable problème en France (56,57) et en Europe (58) : 30 à 50% des prescriptions d'IPP seraient non justifiées. De plus, en 2015, la Société Américaine de Gériatrie a mis à jour les critères de Beers qui détaillent l'usage inapproprié de médicaments chez la personne âgée (de plus de 65 ans) et les IPP ont été ajoutés sur la liste des médicaments à éviter dans cette population (40). Par ailleurs, l'amiodarone et le piroxicam font également partie des médicaments impliqués dans les IMM les plus fréquentes et sont tous les deux mentionnés dans la liste Beers qui recommande d'éviter leur usage. L'application de ces recommandations de la Société Américaine de Gériatrie est d'autant plus importante à respecter que les personnes âgées infectées par le VIH sont plus impactées par le phénomène de « *frailty* » que les patients séronégatifs (59).

Concernant les facteurs de risque associés à la survenue d'une IMM, ceux-ci sont, sans surprise : le nombre de médicaments délivrés pendant l'année, la présence d'une maladie pulmonaire chronique obstructive et le type de thérapie antirétrovirale. En effet, la multi-morbidité et sa polymédication associée sont depuis longtemps identifiées comme facteurs favorisant la survenue d'interactions médicamenteuses (60). De plus, certaines classes d'antirétroviraux sont davantage susceptibles de générer des interactions médicamenteuses en raison de leur profil pharmacocinétique. C'est notamment le cas des inhibiteurs de protéases boostés, connus comme étant de puissants inhibiteurs enzymatiques (61).

Cependant, les résultats concernant l'implication de l'âge comme facteur diminuant le risque de survenue d'IMM est surprenant. Nous pouvons imaginer que les prescripteurs anticipent le risque d'interaction médicamenteuse chez les patients d'âge avancé (par exemple chez les plus de 85 ans) et prescrivent ainsi des thérapies antirétrovirales avec des inhibiteurs d'intégrase, moins impliqués dans la survenue d'interaction médicamenteuse (44,62).

Enfin, cette étude est la seule, à notre connaissance, à estimer le coût associé à ces interactions médicamenteuses dans la population séropositive âgée. Notre estimation du coût annuel d'un patient vivant avec le VIH (13 942€) est en accord avec celui reporté aux Etats-Unis, environ 15 418€ par an (63). Parvenir à éviter ces IMM pourrait donc diminuer le coût annuel de prise en charge d'un patient âgé séropositif de 13,6% en France.

3. Limites de l'étude POPVIH65 :

Il est important de nuancer nos résultats et de reconnaître quelques limites à notre étude. Tout d'abord, les risques et coût des interactions ont probablement été sous-estimés car l'extraction du SNIIRAM ne nous permet pas d'avoir accès aux médicaments OTC (*Over The Counter*), à la phytothérapie, aux médicaments d'usage récréatif ainsi qu'à tous les autres médicaments non pris en charge par l'Assurance

Maladie. Or, nombre de ces substances sont bien connues pour provoquer des interactions médicamenteuses tels que les médicaments traitant les troubles de l'érection, les inhibiteurs de la pompe à protons disponibles à l'officine sans prescription ou encore les médicaments à base de millepertuis.

Par ailleurs, notre analyse est basée sur le remboursement des médicaments délivrés à la pharmacie (à l'officine et à la pharmacie à usage intérieur pour les médicaments rétrocédables). Nous ne pouvons donc pas savoir si le traitement délivré a bel et bien été pris par le patient. De plus, nous ne pouvons pas évaluer si le prescripteur a, en connaissance de ce risque d'interaction médicamenteuse dans cette population vieillissante, effectuer une adaptation posologique (via une réduction de dose le plus souvent) pour limiter ce risque. Les IMM identifiées grâce à cette étude sont donc potentielles, il nous est impossible d'affirmer qu'elles se sont bien produites dans la population à l'étude.

Cependant, cette étude est la première à estimer le coût associé de ces interactions médicamenteuses. Nous pouvons donc supposer que le surcoût identifié est associé à un impact significatif sur la santé des patients.

Enfin, la proportion de patients recevant une thérapie antirétrovirale à base d'inhibiteurs de protéases boostés durant la période d'étude était relativement élevée. Ceci a pu contribuer à l'augmentation de l'incidence des IMM dans cette population, comparé à d'autres pays.

VI. Conclusion :

D'après notre population d'étude, 1 patient séropositif âgé de plus de 65 ans sur 5 a eu au moins une IMM au cours de l'année 2016. L'utilisation du raltégravir ou du dolutégravir ou d'un inhibiteur d'intégrase, en association avec 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse réduit de façon significative cette probabilité d'occurrence d'IMM. Ce type de trithérapie pourrait être à privilégier chez cette population particulière. Enfin, pour la première fois, nous avons estimé le coût financier de ces interactions médicamenteuses qui représente un surcoût d'environ 16% par rapport au coût annuel moyen d'un patient âgé infecté par le VIH objectivant ainsi l'impact sur la santé des patients.

Le SNIIRAM est une base de données de santé très complète et couvre une très large partie de la population française. Par conséquent, le nombre de patients inclus dans l'étude POPVIH65 est exceptionnellement élevé pour une étude consacrée à une maladie rare telle que l'infection par le VIH, en comparaison avec l'hypertension artérielle ou le diabète. Nous avons donc été en mesure d'identifier de nombreuses interactions médicamenteuses pendant une année de suivi, même celles aux fréquences les plus faibles.

Les Interactions Médicamenteuses Majeures sont donc fréquentes chez les patients âgés infectés par le VIH. Notre cohorte française a permis d'identifier les IMM les plus fréquemment retrouvées dans la pratique clinique courante et ainsi suggérer des recommandations pour les éviter. Par conséquent, une adaptation posologique ou la substitution par une autre molécule moins impliquée dans les interactions médicamenteuses est souhaitée. Des études cliniques complémentaires sont nécessaires pour accroître le niveau de preuve de ces adaptations posologiques et des *guidelines* pour le traitement du sujet âgé séropositif doivent être rédigées en tenant compte de ce risque d'interaction. Ces *guidelines* spécifiques devraient préconiser l'utilisation, si possible, d'une trithérapie conventionnelle à base de 2 inhibiteurs

nucléotidiques de la transcriptase inverse en association avec un inhibiteur de l'intégrase (dolutégravir ou raltégravir) et éviter l'utilisation d'agents boostés chez ces patients âgés. D'autre part, la communication entre les professionnels de santé (en particulier médecins spécialistes, médecins généralistes et pharmaciens) doit être renforcée pour identifier les interactions. Enfin, une examination minutieuse des prescriptions pour éliminer les médicaments juger superflus et ainsi limiter la polymédication doit être systématiquement effectuée, notamment chez le sujet âgé pour éviter ces interactions.

Réduire le nombre d'antirétroviraux pourrait constituer un autre moyen pour diminuer le risque d'interaction. En effet, selon des études récentes (SWORD 1 et 2, GEMINI 1 et 2 (64,65)), une bithérapie pourrait s'avérer tout aussi efficace qu'une trithérapie. C'est notamment le cas pour l'association rilpivirine/dolutégravir qui a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en mai 2018 en prouvant sa non-infériorité comparé à une tri- ou quadrithérapie conventionnelle. Par ailleurs une autre bithérapie associant le dolutégravir avec la lamivudine est en cours d'évaluation. Ces associations d'antirétroviraux dans un seul comprimé à prendre une fois par jour est une grande avancée, surtout pour les patients âgés polymédiqués. De plus, selon les résultats de notre étude, le dolutégravir (inhibiteur de l'intégrase) est un des antirétroviraux le moins responsable d'interactions médicamenteuses. Son utilisation est donc à privilégier chez le patient séropositif âgé.

Pour finir, connaissant à présent le poids financier de ces interactions, une détection ciblée et la rectification de ces IMM à large échelle s'imposent. Ces mesures permettront de continuer à augmenter la survie des patients séropositifs sans négliger leur qualité de vie et à réduire le coût de leur prise en charge. Des efforts doivent donc être engagés pour réduire l'occurrence de ces interactions afin d'améliorer la sécurité d'utilisation des antirétroviraux chez les patients âgés séropositifs.

Bibliographie :

1. CNS, ANRS. Epidémiologie de l'infection à VIH en France (juillet 2017). Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS [Internet]. 2017 [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemio.pdf

2. Découvertes de séropositivité VIH et de sida. Point épidémiologique du 23 mars 2017. / Actualités / Infection à VIH et sida / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2018 [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-23-mars-2017

3. OMS | VIH/sida [Internet]. [cité 4 déc 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/

4. En finir avec le sida - Progresser vers les cibles 90-90-90 - Synthèse [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017

5. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PloS One. 2013;8(12):e81355.

6. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. The Lancet. 26 juill 2008;372(9635):293-9.

7. HIV and Aging [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging

8. Rapport_Etude_PVVIH_vieillissantes_mars_2013_DGS_Pleinsens-1-2.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Etude_PVVIH_vieillissantes_mars_2013_DGS_Pleinsens-1-2.pdf

9. HIV Among People Aged 50 and Over | Age | HIV by Group | HIV/AIDS | CDC [Internet]. 2017 [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html

10. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. Lancet Lond Engl. 7 févr 2015;385(9967):549-62.

11. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet Lond Engl. 7 juill 2012;380(9836):37-43.

12. WHO | Global health and ageing [Internet]. [cité 1 août 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/ageing/publications/global_health/en/

13. Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. Curr HIV/AIDS Rep. déc 2016;13(6):340-8.

14. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. Clin Infect Dis. 1 déc 2011;53(11):1120-6.

15. Sabin CA, Reiss P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts? AIDS. juin 2017;31:S121.

16. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEhIV cohort study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 déc 2014;59(12):1787-97.

17. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Workshop on HIV Infection and Aging: What Is Known and Future Research Directions. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 août 2008;47(4):542-53.

18. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPO cohort study. J Antimicrob Chemother. 1 oct 2017;72(10):2879-86.

19. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, et al. Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients Identified through a Multidisciplinary team. HIV Clin Trials. 28 nov 2017;1-7.

20. Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp. 1 sept 2017;41(5):618-24.

21. Liverpool HIV Interactions [Internet]. 2018 [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: https://www.hiv-druginteractions.org/checker##table-view-wrap

22. Sida et VIH [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sida-et-vih

23. VIH et transmission mère–enfant. Presse Médicale. 1 juin 2014;43(6):691-7.

24. VIH Phase 1 - Primo-infection [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: https://cliniquelactuel.com/vivre_avec_VIH_primo_infection_clinique-medicale-l-Actuel.html

25. Lifson A, Grandits G, Gardner E, Wolff M, Pulik P, Williams I, et al. Quality of life assessment among HIV-positive persons entering the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial: Quality of life assessment in START. HIV Med. avr 2015;16:88-96.

26. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2017 [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

27. VIDAL - VIH (infection par le) - Traitements [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1783/vih_infection_par_le/traitements/

28. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 2014.

29. VIDAL - Vincristine (substances) [Internet]. 2018 [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/6902/vincristine/

30. Jurus V, Bossaert S, Charpiat B. Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments antirétroviraux. J Pharm Clin. 1 juill 2006;25(3):153-9.

31. WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. WHO. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

32. World Health Organization, Gilks C, Vitoria M. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel : recommandations pour une approche de santé publique. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings : towards universal access : recommendations for a public health approach [Internet]. 2008 [cité 8 janv 2018]; Disponible sur: http://www.who.int/iris/handle/10665/43998

33. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1 août 2017;26(8):954-62.

34. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mars 2011;52(6):793-800.

35. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy: AIDS. janv 2018;32(1):35-48.

36. Spall HGCV, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals: A Systematic Sampling Review. JAMA. 21 mars 2007;297(11):1233-40.

37. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al.

Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? HIV Med. 18(6):395-401.

38. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. BMJ. 1 déc 2015;5(12).

39. Hentzien M, Dramé M, Allavena C, Jacomet C, Valantin M-A, Cabié A, et al. Impact of age-related comorbidities on five-year overall mortality among elderly HIV-infected patients in the late HAART era — Role of chronic renal disease. J Nutr Health Aging. 1 avr 2016;20(4):408-14.

40. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. nov 2015;63(11):2227-46.

41. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin. 2000;7(2):103-7.

42. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. mars 2015;44(2):213-8.

43. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. Eur Geriatr Med. févr 2010;1(1):45-51.

44. Baecke C, Gyssens IC, Decoutere L, van der Hilst JCH, Messiaen P. Prevalence of drug-drug interactions in the era of HIV integrase inhibitors: a retrospective clinical study. Neth J Med. juill 2017;75(6):235-40.

45. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. Ann Pharmacother. mai 2017;51(5):365-72.

46. Iniesta-Navalón C, Franco-Miguel JJ, Gascón-Cánovas JJ, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. HIV Med. mai 2015;16(5):273-9.

47. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population. J Gen Intern Med. oct 2013;28(10):1302-10.

48. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. Ann Pharmacother. nov 2013;47(11):1429-39.

49. Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 oct 2006;43(7):933-8.

50. Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2010;50(10):1419-21.

51. Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 1 oct 2007;27(10):1379-86.

52. Vidal - Fluticasone [Internet]. 2018 [cité 4 juill 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/10099/fluticasone/

53. Liverpool HIV Interactions - Ritonavir + Fluticasone [Internet]. 2018 [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: https://www.hiv-druginteractions.org/interactions/69555

54. Liverpool HIV Interactions - Atazanavir + Lansoprazole [Internet]. 2018 [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: https://www.hiv-druginteractions.org/interactions/68972

55. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) www mhra gov uk. SPC and PIL Lansoprazole [Internet]. 2018 [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/?prodName=LANSOPRAZOLE%2030MG%20ORODISPERSIBLE%20TABLETS&subsName=LANSOPRAZOLE&pageID=SecondLevel

56. Thorel J, McCambridge C, Piau A, Secher M, Magre É, Montastruc J-L, et al. Proton pump inhibitors: Real indication or trivialized prescription? Therapie. déc 2016;71(6):589-93.

57. Dipanda M, Pioro L, Buttard M, d'Athis P, Asgassou S, Putot S, et al. Evaluation of the prescription of proton pump inhibitors in persons aged 75years and older in a geriatric acute-care unit. Therapie. déc 2017;72(6):669-75.

58. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. Am J Gastroenterol. août 2016;111(8):1085.

59. Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC. HIV and Ageing: Improving Quantity and Quality of Life. Curr Opin HIV AIDS. sept 2016;11(5):527-36.

60. E7_Guideline.pdf http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2018]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf

61. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 1 janv 2004;53(1):4-9.

62. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 12 juill 2016;316(2):191-210.

63. Chen RY, Accortt NA, Westfall AO, Mugavero MJ, Raper JL, Cloud GA, et al. Distribution of Health Care Expenditures for HIV-Infected Patients. Clin Infect Dis. 1 avr 2006;42(7):1003-10.

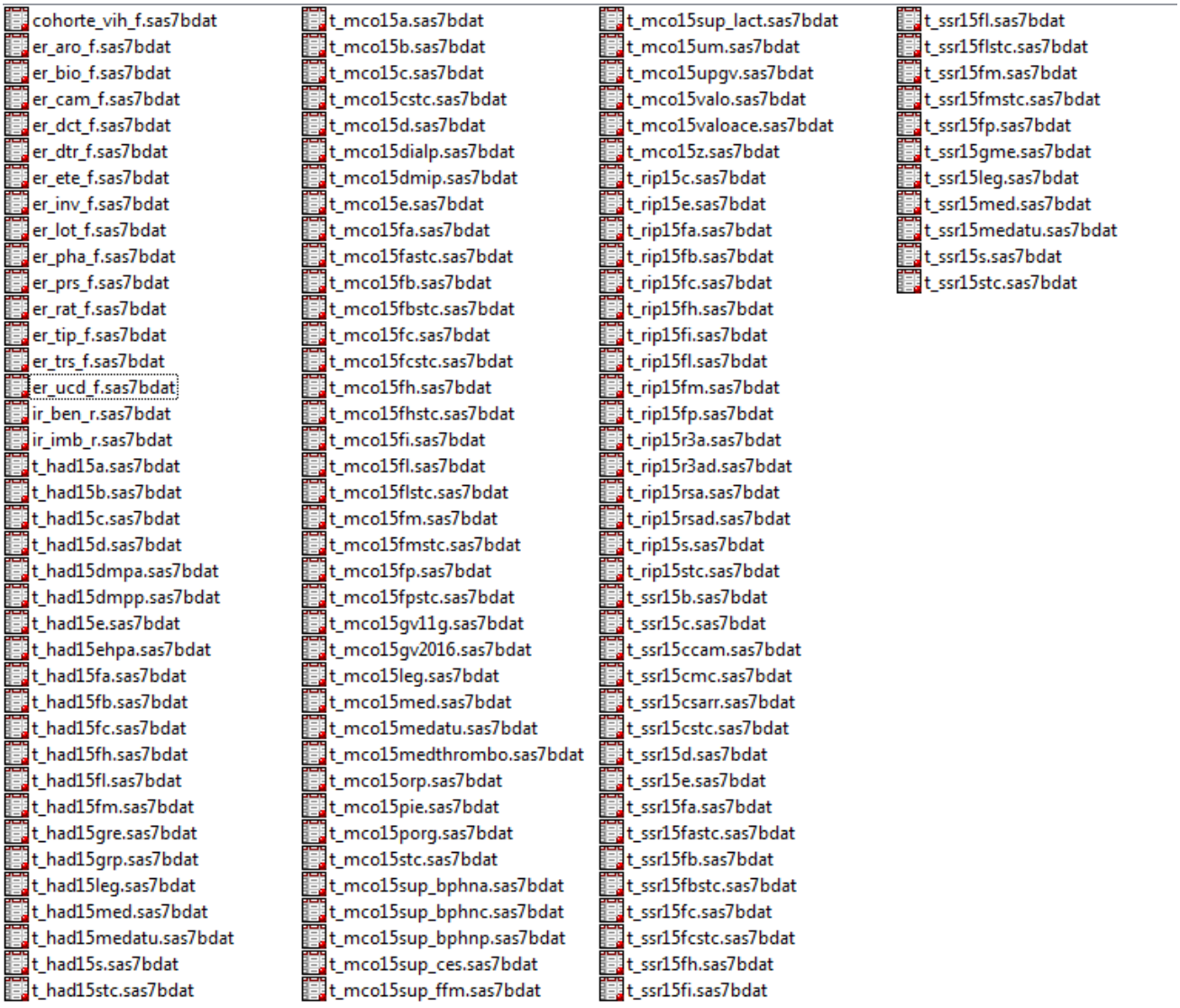
64. EU marketing authorisation for Juluca (dolutegravir/rilpivirine) [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: https://www.viivhealthcare.com/media/press-releases/2018/may/viiv-healthcare-receives-eu-marketing-authorisation-for-juluca-dolutegravirrilpivirine-the-first-2-drug-regimen-once-daily-single-pill-for-the-treatment-of-hiv.aspx

65. Phase III studies for dolutegravir and lamivudine [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: https://www.viivhealthcare.com/media/press-releases/2018/june/viiv-healthcare-reports-positive-results-for-landmark-phase-iii-studies-for-dolutegravir-and-lamivudine.aspx

Annexes :

Annexe A : **utilisation des données du SNIIRAM :**

L'extraction SNIIRAM comportait plus d'une centaine de tables. Un aperçu des fichiers reçus est illustré ci-dessous :



Une des premières tâches a donc consisté à analyser le contenu de chaque table pour comprendre le fonctionnement de la base. Voici donc une brève explication :

- La table IR_BEN_F est le référentiel des consommateurs du SNIIRAM : elle contient les caractéristiques des patients, notamment année de naissance, sexe et identifiant patient (BEN_NIR_PSA). L'identifiant de l'enquête (ENQ_NUM_xxx) attribué à chaque patient est également présent. Il permet de faire correspondre les identifiants patients retrouvés dans les autres tables au numéro d'enquête attribué. La liste des variables présentes dans cette table est détaillée ci-après :

	Libelle variable	Type	Table valeur
ASS NIR ANO	NIR anonyme de l'assuré	Caractere	
BEN DTE INS	Date d'insertion	Date	IR DTE V
BEN DTE MAJ		Date	IR DTE V
BEN NAI MOI	Mois de naissance du bénéficiaire	Caractere	
BEN NIR ANO	NIR anonyme du bénéficiaire	Caractere	
BEN NIR PSA	Identifiant anonyme du patient dans le SNIIRAM	Caractere	**IR BEN R**
BEN RNG GEM	Rang du bénéficiaire	Numerique	IR BER V
BEN SEX COD	Code sexe du bénéficiaire	Numerique	IR SEX V
ORG AFF BEN	Organisme d'affiliation du bénéficiaire	Caractere	IR ORG V
ORG CLE NEW	Organisme de liquidation des prestations (après fusion)	Caractere	IR ORG V

- La table IR_IMB_R est le pseudo-référentiel des informations médicalisées des bénéficiaires. Il s'agit d'une table retraçant l'historique des exonérations du Ticket Modérateur pour les prises en charge suivantes : ALD30, hors liste, accidents du travail, maladies professionnelles et invalidité.
- Les tables DCIR (ER_xxx_F) :
    - La table ER_ARO_F contient le détail des remboursements par les organismes autres que le régime obligatoire (part complémentaire, CMU-c,…).
    - La table ER_BIO_F contient le détail de remboursement des prestations de biologie.

- La table ER_CAM_F contient le détail des remboursements des actes médicaux et paramédicaux (consultation d'un médecin généraliste par exemple).
- La table ER_DCT_F contient le décompte de tous les remboursements.
- La table ER_DTR_F contient le détail des remboursements des actes de transport médicalisé.
- La table ER_ETE_F contient les informations liées à l'exécution des prestations remboursées dans un établissement de santé.
- La table ER_INV_F correspond à la table des pensions et invalidités.
- La table ER_LOT_F contient les lots et numéros de série des prestations affinées pharmacie.
- La table ER_PRS_F comprend toutes les prestations remboursées par le régime obligatoire. Elle contient l'identifiant du patient (BEN_NIR_PSA) ainsi que l'identifiant de l'enquête (ENQ_NUM_xxx) mais pas de détail sur les médicaments prescrits.
- La table ER_PHA_F comprend les prestations affinées pharmacie remboursées par l'Assurance Maladie.
    - Une ligne correspond à un médicament identifié par son code CIP (13 chiffres : PHA_PRS_C13 et 7 chiffres PHA_PRS_IDE) pour un patient.
    - L'identification des médicaments par leur DCI (Dénommination Commune Internationale) s'effectue grâce au référentiel IR_PHA_R à télécharger sur : http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/wiki-sniiram/index.php/Fichier:IR_PHA_R.xls ou directement via leur code CIP sur http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI.

- L'identifiant patient n'est pas présent dans cette table. Il faut utiliser les 9 variables de jointures présentes à la fois dans cette table et dans la table ER_PRS_F pour remonter à l'identifiant patient présent uniquement dans la table ER_PRS_F. Ainsi, chaque combinaison de ces 9 variables est unique et correspond à un patient. Il est donc nécessaire de fusionner ces 2 tables en utilisant ces variables comme variables de jointures (présentées ci-dessous).

FLX_DIS_DTD	Date Mise à Dispo des Données
FLX_TRT_DTD	Date Entrée des Données dans le SI
FLX_EMT_TYP	Type d'Émetteur
FLX_EMT_NUM	N° d'Émetteur du Flux
FLX_EMT_ORD	N° de Séquence du Flux
ORG_CLE_NUM	Organisme de Liquidation
DCT_ORD_NUM	N° Ordre Décompte dans l'Organisme
PRS_ORD_NUM	N° Ordre de la Prestation
REM_TYP_AFF	Type de remboursement affiné

- La table ER_RAT_F est la table des rentes des accidents de travail et des maladies professionnelles.
- La table ER_TIP_F contient le détail des remboursements des dispositifs médicaux.
- La table ER_TRS_F est une table complémentaire de codage pour les prestations de transport.
- La table ER_UCD_F contient le détail des remboursements de la pharmacie hospitalière rétrocédée et des médicaments en sus du GHS.

- Enfin, les tables du PMSI sont reparties en 4 champs :
    - HAD (Hospitalisation à Domicile) : tables T_HAD_xxx
    - MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique) : tables T_MCO_xxx
    - SSR (Soins de Suite et de Réadaptation) : tables T_SSR_xxx
    - PSY (Psychiatrie) : tables T_RIP_xxx

  Chaque champ est ensuite décomposé en 2 : données sensibles et données médicales avec plusieurs variables. Chaque variable correspond à une table. Ex pour le PMSI HAD :

Données sensibles :

Catégorie de données sensibles	Variable	Libellé Variable	Table	Années concernées (= xx)
Commune de résidence du bénéficiaire	BDI_COD	Code géographique de résidence	T_HADxxb	2005 à 2012
Date de soins	ENT_DAT	Date d'entrée	T_HADxxc	2009 à 2012
Date de soins	EXE_SOI_DTD	Date d'entrée (format date)	T_HADxxc	2009 à 2012
Date de soins	EXE_SOI_DTF	Date de sortie (format date)	T_HADxxc	2009 à 2012
Date de soins	SOR_DAT	Date de sortie	T_HADxxc	2009 à 2012

Données médicales :

Variable	Libellé Variable	Table	Années concernées (= xx)
DGN_ASS	Diagnostic associé	T_HADOxxD	2010 à 2012
DGN_ASS_MPP	Diagnostic lié au MPP	T_hadxxDMPP	2012
DGN_ASS_MPA	Diagnostic lié au MPA	T_hadxxDMPA	2012
DGN_PAL	Diagnostic principal	T_HADxxb	2005 à 2011
DGN_PAL1 à DGN_PAL7	Diagnostic associé 1 à 7	T_HADxxb	2007 à 2009
ETA_GRP_GHPC	Groupage établissement : N° du GHPC	T_HADxxb	2005 à 2009
ETE_GHS_NUM	Numéro de GHT (format numérique)	T_hadxxGRP et T_HADxxGRE	2006 à 2012
ETE_GHS_NUM	Numéro de GHT (format numérique)	T_hadxxFB	2010 à 2012
GHS_NUM	Numéro de GHT	T_hadxxFB	2010
GHT_NUM	Numéro de GHT	T_hadxxGRP et T_HADxxGRE	2005 à 2012
GHT_NUM	Numéro de GHT	T_hadxxFB	2011 à 2012
GRE_GRP_GHPC	N° de GHS	T_HADxxGRE	2010 à 2012
PAP_GRP_GHPC	Groupage PAPRICA : N° du GHPC	T_haDxxGRP	2005 à 2012

Pour étudier les interactions médicamenteuses entre les différentes prescriptions, seules 3 tables ont été utiles : ER_PRS_F (données patients), ER_PHA_F (médicaments délivrés à la pharmacie) et ER_UCD_F (médicaments rétrocédés).

Une étape d'identification des médicaments présents dans les tables ER_PHA_F et ER_UCD_F a d'abord été nécessaire pour faire correspondre les codes CIP ou UCD avec les DCI. Ensuite, un croisement de ces 2 tables a été effectué avec la table ER_PRS_F en utilisant la fonction natural join du logiciel SAS et les 9 variables de jointure pour attribuer chaque médicament à un patient.

La table IR_BEN_F a été utile pour déterminer les caractéristiques de la cohorte et la table IR_IMB_R pour établir les ALD autres que l'infection par le VIH pour les patients de l'étude.

Le contenu détaillé de la base et de ses tables ainsi qu'une définition du SNIIRAM et de son champ d'action sont disponibles sur le wiki de l'Assurance Maladie à l'adresse suivante : http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/wiki-sniiram/index.php/Accueil_-_Dictionnaire_de_donn%C3%A9es_SNIIRAM

Annexe B : **détermination des pathologies concomitantes :**

Les pathologies concomitantes ont été déterminées en combinant les affections longue durée et la liste des médicaments d'utilisation chronique, c'est-à-dire tous médicaments délivrés pendant au moins 4 mois au cours de l'année 2016. Les médicaments ont été identifiés à partir de leur classification ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) définie par l'OMS. Seuls les pathologies chroniques suivantes ont été analysées :

- La maladie d'Alzheimer et autres démences lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC N06C (« *Anti-dementia drugs* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°15.
- L'anxiété et les troubles du sommeil lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC N05B (« *Anxiolytics* ») ou N05C (« *Hypnotics and sedatives* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°23 avec un code CIM10 F4.
- Les troubles addictifs lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC N07B (« *Drugs used in addictive disorders* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°23 avec un code CIM10 F1.
- Une hypertrophie bénigne de la prostate lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC G04C (« *Drugs used in benign prostatic hypertrophy* »).
- Un cancer lorsque les patients avaient un code ALD30 n°30.
- Une maladie cardiovasculaire lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC C01 (« *Cardiac therapy* »), C02 (« *Antihypertensives* »), C03 (« *Diuretics* »), C07 (« *beta blocking agents* »), C08 (« *Calcium channel blockers* »), C09 (« *Agents acting on the renin-angiotensin system* ») ou B01A (« *Antithrombotic agents* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°5, 12 ou 13.

- Une maladie rénale chronique lorsque les patients avaient un code ALD30 n°19.
- Une maladie pulmonaire chronique obstructive lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC R03 (« *Drugs for obstructive airway diseases* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°14 avec un code CIM10 J180, J41, J42, J45 ou J96.
- Une hépatite virale chronique lorsque les patients avaient un code ALD30 n°6 avec un code CIM10 B18.
- Une dépression lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC N06A (« *Antidepressant* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°23 avec un code CIM10 F32 ou F33.
- Un diabète lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC A10 (« *Drugs used in diabetes* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°8.
- Une dyslipidémie lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC C10 (« *Lipid modifying agents* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°17 avec un code CIM10 E780.
- Une dysthyroïdie lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC H03 (« *Thyroid therapy* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°5 avec un code CIM10 E0.
- Une épilepsie lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC N03 (« *Antiepileptics* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°9 avec un code CIM10 G40 ou G419.
- Une cirrhose ou fibrose hépatique lorsque les patients avaient un code ALD30 n°6 avec un code CIM10 K703 ou K74.
- Une goute lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC M04 (« *Antigout preparations* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°99 avec un code CIM10 M1.

- Une maladie inflammatoire chronique de l'intestin lorsque les patients avaient un code ALD30 n°24.
- Des troubles de l'humeur et de la personnalité lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC N05A (« *Antipsychotics* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°23 avec un code CIM10 F2 ou F6.
- Une sclérose en plaque lorsque les patients avaient un code ALD30 n°25 avec un code CIM10 G35, G36 ou G37.
- Une paraplégie lorsque les patients avaient un code ALD30 n°20.
- Une maladie de Parkinson lorsque les patients recevaient au moins une molécule au code ATC N04 (« *Anti-Parkinson drugs* ») ou lorsqu'ils avaient un code ALD30 n°16.
- Une polyarthrite rhumatoïde ou spondylarthrite lorsque les patients avaient un code ALD30 n°22 ou 27.
- Un AVC lorsque les patients avaient un code ALD30 n°1.
- Une tuberculose lorsque les patients avaient un code ALD30 n°29.

Annexe C : **abstract n°246, Late Breaker Session, Adherence 2018, 10/06/18, Miami**

LATE-BREAKER ABSTRACTS • 1:00pm-2:00pm

Americana 3 and 4 • Moderator: Robert Remien

221 **Among Black Women Living with HIV in the US Gendered-racial Microaggressions Relates to Lower Medication Adherence**
Sannisha Dale presenting

223 **U=U – A De-Stigmatizing Message Inconsistently Communicated by Clinicians to PLHIV**
José M. Zuniga presenting

224 **Less is more: The Impact of Lower Pill Burden on Adherence to Antiretroviral Therapy Among Treatment Naive Patients with HIV Infection in the United States**
Apurba Chakraborty presenting

246 **Gap between HIV Diagnosis and Prescribed ART among 11,450 PLWHIV Aged >65: A Nationwide Population-Based Study in France**
Ludivine Demessine presenting

ORAL ABSTRACTS

246 Gap Between HIV Diagnosis and Prescribed ART Among 11,450 PLHIV Aged >65: A Nationwide Population-Based Study in France

Ludivine Demessine, Laure Peyro-Saint-Paul, Elodie Morilland-Lecoq, Jean-Jacques Duthell, **JJ Parienti (presenting)**

Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France

Background: Antiretroviral therapy (ART) is especially important for older patients because they have a greater risk of serious non-AIDS complications. We estimated the cascade of HIV care between diagnostic and ART delivery among elderly PLHIV in France.

Methods: We conducted a retrospective population-based cohort study in France based on the National Healthcare system database (SNIIRAM), which covers 80% of the French population. We analyzed reimbursed care data from PLHIV aged >65 yo between 1st January 2016 and 31st December 2016. We estimated the proportion and predictors of ART receipt during 2016.

Results: Of the 11,450 PLHIV aged >65 yo (mean age 71.3; men 69%; median HIV duration 14.5 yo; median #co-medication 13), 2,374 (20.7%) did not receive ART during the study period. Among them, 21 (1%) died in Jan 2016, 232 (10%) received reimbursed health care other than drugs, 384 (16%) were not linked to care (no reimbursed care) and 1,737 were not linked to HIV care (received reimbursed health care including drugs other than ART). There was a higher likelihood of no prescribed ART (p95%CI [2.6-3.6]; 11 yo-20 yo: 2.1, 95%CI [1.8-2.5] versus >20y: reference), PLHIV with a diagnostic of dementia (OR, 2.5, 95%CI [1.6–4.0]) adjusting for geographic region, number of co-meds and number of comorbidities.

Conclusion: In a high-income country with free access to ART, one out of five PLHIV aged >65 yo did not receive ART, in particular women and late-presenters. Most PLHIV not receiving ART were linked to care but not to HIV care. Polypharmacy, risk of toxicity, low perceived benefit and stigmatization may account for this gap between diagnostic and treatment.

***Late-Breaker**

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé
Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

SUJETS AGES INFECTES PAR LE VIH ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : COHORTE RETROSPECTIVE FRANCAISE A PARTIR DES DONNEES NATIONALES DU SNIIRAM

Résumé

Cette thèse vise à décrire la fréquence, les facteurs de risque et les coûts attribuables aux IMM parmi la population française VIH âgée.

Une cohorte rétrospective a été mise en place utilisant la base de données nationale de l'Assurance Maladie : le SNIIRAM. Les sujets séropositifs de plus de 65 ans recevant un traitement antirétroviral (ARV) en 2016 ont été inclus. Le critère de jugement était la présence d'une IMM identifiée par un message « Do Not Coadminister » sur le site de l'université de Liverpool. Les coûts attribuables aux IMM ont été définis comme la différence des coûts annuels de tous les soins de santé remboursés entre les patients avec ou sans IMM.

Les caractéristiques des 9 076 patients inclus étaient : âge moyen, 71,3 ±4,9 ans; 25% de femmes, durée médiane de l'infection, 16,2 ans [IQR, 9,5-20,3]; nombre médian de comorbidités, 2 [IQR, 1-3] ; nombre médian de traitements concomitants (ART exclus) reçus en 2016, 14 [IQR, 9-21]. Au total, 16,8% des patients ont eu au moins une IMM (IC95% [16,1-17,6]). D'après une analyse multivariée, le raltégravir ou le dolutégravir associé à 2 INTI réduisent indépendamment et significativement le risque d'IMM (ORa, 0,02, IC95% [0,005-0,050], p<0,01) comparé à 1 INNTI plus 2 INTI alors que les 3èmes agents boostés augmentent significativement ce risque (ORa, 4,12, IC95%

[3,34-5,10], p<0,01). Enfin, après score de propension, la présence d'IMM était associée à un surcoût annuel de 2 232€/patient (p<0,01).

Dans cette cohorte française, 1 patient sur 6 a eu une IMM en 2016. Le raltégravir ou le dolutégravir associé à 2 INTI devraient être privilégiés pour limiter les risques et coûts des IMM dans la population vieillissante.

TITLE

OLDER HIV-INFECTED ADULTS AND DRUG-DRUG INTERACTIONS: A FRENCH NATIONWIDE COHORT STUDY BASED ON THE NATIONAL HEALTH INSURANCE DATABASES (SNIIRAM)

Summary

Older people living with HIV (PLWH) are at higher risk for major drug-drug interactions (MDDI) due to polypharmacy. This thesis aimed to describe the frequency, risk factors and costs attributable to MDDI among an ageing French HIV population.

A retrospective cohort study was conducted, using French nationwide healthcare e-records: the SNIIRAM database. PLWH aged more than 65 years old and receiving combined antiretroviral treatment (cART) in 2016 were included. The outcome was a MDDI reported as a "Do Not Co-administer" statement, according to the University of Liverpool website. Attributable MDDI costs were defined as the difference between individuals with or without MDDI regarding all reimbursed healthcare acts.

The baseline characteristics of the 9,076 PLWH were: mean age, 71.3±4.9 years; 25% female; median HIV duration, 16.2 years [IQR, 9.5-20.3]; median comorbidities, 2

[IQR, 1-3]. During 2016, they received a median of 14 [IQR, 9-21] co-medications (non-cART) and 16.8% of PLWH had at least one MDDI (95%CI [16.1-17.6]). In multivariate analysis, raltegravir or dolutegravir plus 2 NRTI significantly and independently reduced the risk of MDDI (aOR, 0.02, 95%CI [0.005-0.050], p<0.01) compared with NNRTI plus 2 NRTIs while boosted-third agent significantly increased the risk (aOR, 4.12, 95%CI [3.34-5.10], p<0.01). Compared with propensity-score matched PLWH without MDDI, the presence of MDDI was associated with a $2,693 additional annual cost (p<0.01).

In this French population-based study, 1 out of 6 patients had a "Do Not Co-administer" warning. Raltegravir or dolutegravir plus 2 NRTI should be preferred to limit risks and costs of MDDI in this ageing population.

Mots-clés

Interactions médicamenteuses, VIH/SIDA, antirétroviraux, population âgée, SNIIRAM